

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Klinikum Charlottenburg der
FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. M. Alexander

**VERGLEICH BAKTERIOLOGISCHER HARNWEGSBEFUNDE
1959 UND 1970.**

Bakteriologie, Resistenzverhalten, Chemotherapie.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Bernd Becker
Berlin

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546604_0026

Dissertationsdruck

Blasaditsch GmbH • 89 Augsburg 17 • Theodor-Heuß-Platz 3 • Telefon: (0821) 51 85 63

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Klinikum Charlottenburg der

FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

Geschäftsführender Direktor:

Professor Dr. med. M. Alexander

Vergleich bakteriologischer Harnwegsbefunde
1959 und 1970.

Bakteriologie, Resistenzverhalten, Chemotherapie.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Bernd B e c k e r

Berlin

Referent: Professor Dr. med. M. Alexander

Korreferent: Professor Dr. med. K. Bartmann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbe-
reiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12. 1. 1977



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. Problematik	1
2. Literaturübersicht	2
2.1. Zum Problem bakterieller Infektionen	2
2.2. Die klinische Bedeutung v. Harnwegsinfekt.	3
3. Eigene Untersuchungen	8
3.1. Material und Methode	8
3.2. Deskription der Variablen	9
3.2.1. Untersuchungszeitraum	9
3.2.2. Geschlecht der Patienten	10
3.2.3. Alter der Patienten	10
3.2.4. Bakterienfloren	11
3.2.5. Antibiogramme	13
3.2.6. Diagnosen	14
3.2.7. Klinisch verwendete Antibiotika und Therapieerfolg	14
3.3. Statistische Methoden	15
3.3.1. Hypothesen	15
4. Ergebnisse	17
(Häufigkeitsverteilung männl. u. weibl. Pat., Altersklassen)	
4.1. Häufigkeitsverteilung der Keime 1959/70 ..	20
4.1.1. Gesamtflora	20
4.1.1.1. Gesamtflora bei männlichen Patienten	22
4.1.1.2. Gesamtflora bei weiblichen Patienten	23
4.1.1.3. Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Gesamtfloren zwischen Männer u. Frauen ...	25

	Seite
4.1.1.4. Geschlechtsassoziierte Häufigkeiten	26
4.1.1.5. Häufigkeitsverteilung der Bakterien in den Altersklassen	27
4.1.2. Häufigkeitsverteilung v. Einzel- und Mischfloren	27
4.1.2.1. Zur Frage, welche Bakterien eher in Mono- und welche eher in Mischkulturen auftreten	30
4.1.3. Einzelfloren	31
4.1.3.1. Häufigkeitsverteilung der Bakterien in Einzelfloren (Männer u. Frauen i. Vergl.).	33
4.1.4. Mischfloren	33
4.1.4.1. Zur Frage typischer Keimkombinationen	34
4.2. Resistenzverhalten, Antibiotogramm	37
4.2.1. Resistenzverhalten v. Coli	37
4.2.2. Resistenzverhalten v. Proteus	39
4.2.3. Resistenzverhalten v. Enterococcus	41
4.2.4. Resistenzverhalten v. Aerobacter	43
4.2.5. Resistenzverhalten v. Pseudomonas	45
4.2.6. Resistenzverhalten v. Staph. aureus	47
4.2.7. Resistenzverhalten v. Streptococcus	48
4.2.8. Resistenzverhalten d. Gesamtflora gegen die am häufigsten zur Testung verwandten Chemo- therapeutika	49
4.3. Diagnosen	52
4.3.1. Häufigkeitsverteilung d. Diagnosen 1959/70	52
4.3.2. Häufigkeitsverteilung b. Männern u. Frauen.	53
4.3.3. Beziehung zw. Diagnose u. Erreger	54
4.4. Klinischer Teil	55
4.4.1. Häufigkeit der klin.eingesetzten Chemo- therapeutika	55

	Seite
4.4.2. Antibiotikakombinationen i.d. Therapie von Harnwegsinfektionen 1959/70	57
4.4.3. Therapieerfolg	58
5. Diskussion und Schlußfolgerungen	63
5.1. Änderungen des Keimspektrums und des Re- sistenzverhaltens	63
5.2. Einzel- und Mischfloren	68
5.3. Geschlechts- und Altersabhängigkeit	72
5.4. Ursachen der Harnwegsinfektionen, klinische Diagnosen	73
5.5. Resistenzlage, Antibiotogramm, Therapieerfolg	76
5.6. Sind neue Antibiotika notwendig ?	86
6. Zusammenfassung	88
7. Literaturverzeichnis	90
8. Verzeichnis der Abkürzungen	102

1. PROBLEMATIK

Infektionen der ableitenden Harnwege gehören zu den häufigsten Erkrankungen. Sie werden vielfach übersehen und oft nicht richtig behandelt. Da sie eine der Hauptursachen für die chronische Pyelonephritis darstellen, sind sorgfältige bakteriologische Diagnostik und konsequentes therapeutisches Vorgehen gegen Harnwegsinfektionen wichtige Voraussetzung zur Vermeidung chronischer Nierenleiden. In den letzten Jahren wurde eine Verschiebung des Keimspektrums sowie eine Änderung des Resistenzverhaltens der Erreger von Harnwegsinfekten gegen Chemotherapeutika beobachtet.

Ein Vergleich der in den Jahren 1959 und 1970 bei Harnwegsinfektionen gefundenen Erreger soll zur Frage der Keimverschiebung Stellung nehmen und die Änderung des Resistenzverhaltens untersuchen. Weiterhin wird auf die Chemotherapie und die dabei auftretenden Schwierigkeiten eingegangen.

2. Literaturübersicht

2.1. Zum Problem bakterieller Infektionen

Bis in die 50iger Jahre dieses Jahrhunderts waren in den westlichen Industriestaaten bakterielle Entzündungen überwiegend durch grampositive Kokken bestimmt. In einer 30-Jahres-Studie fand Finland (30) 1959 grampositive Erreger in bis zu 70 % der Fälle als Ursache für eine Septikämie. Staph. aureus nahm ab Beginn der 50iger Jahre an Bedeutung zu, während die anderen grampositiven Keime konstant blieben oder leicht an Bedeutung verloren. Während in der Vorpenicillinära bis Mitte der 40iger Jahre gramnegative Keime nur in bis zu 13 % aller bei Septikämien gefunden wurden, wies Finland diese Erregergruppe ab 1947 mit einer Häufigkeit bis zu 35 % nach. Besonders Proteus und Aerobakter nahmen von diesem Zeitpunkt an stark an Bedeutung zu, ein deutlicher Anstieg von Pseudomonaden war zu verzeichnen.

In den 60iger Jahren wurden dann gramnegative Keime prozentual häufiger gefunden als die Gruppe der grampositiven Keime (2,49). Aldag (2) fand beim Vergleich der bakteriologischen Ergebnisse eines Medizinaluntersuchungsamtes der Jahre 1959 und 1968 eine Abnahme der grampositiven Keime von 53 auf 35 %. Dagegen stiegen die gramnegativen Keime von 39 % auf 56 %. Hirsch (43) fand in einer Untersuchung aus den Jahren 1964/65, in der er 5494 bakteriologische Befunde auswertete in über 70 % gramnegative Keime.

Die gramnegativen Keime sind für uns heute die wesentlichen Problemkeime, weil sie schneller als grampositive Keime gegen Antibiotika resistent werden und damit häufig schon bei erstmaligem Nachweis in einem Erkrankungsfall bereits gegen viele Antibiotika resistent sind.

Als Gründe für die Änderung im Erregerspektrum und für das Resistenzverhalten der gramnegativen Keime sind hauptsächlich drei wesentliche anzuführen:

1. Die Krankheiten haben sich bezogen auf das Alter der Patienten und deren Abwehrlage und individuelle hygienische Bedingung geändert.
2. Institutionelle Gründe, die das Gesundheitssystem betreffen. Sie äußern sich in veränderten diagnostischen, therapeutischen und allgemeinen pflegerischen und hygienischen Maßnahmen.
3. Die Erreger selbst mit ihrem schwer abschätzbaren Resistenzverhalten im Hinblick auf Antibiotika-Therapie.

Trotz erheblicher Fortschritte in der pharmakologischen Grundlagenforschung bestehen über die zellulär-makro-molekularen Wirkungsmechanismen der Antibiotika noch immer lückenhafte Vorstellungen (29,61). Gerade was den letzten Punkt angeht, muß auf die anfangs überaus großzügige und unkritische Antibiotika-Therapie und auf die vor Jahren noch übliche Prophylaxe hingewiesen werden (35,74).

In der vorliegenden Arbeit wurden u.a. Fragen der Änderung des Erregerspektrums und des Resistenzverhaltens am Beispiel von Harnwegsinfektionen an einer Berliner Universitätsklinik nachgegangen.

2.2. Die klinische Bedeutung von Harnwegsinfekten

Die Bedeutung von Harnwegsinfektionen - und hier besonders der schweren chronischen Verlaufsformen - hat in den letzten 15 Jahren enorm an Bedeutung für den Kliniker gewonnen (2,17,60).

Die Diagnose "Harnwegsinfekt" ist, wie in dieser Arbeit

gezeigt werden soll, noch immer eine Problemdiagnose. In dieser Einschätzung schließen wir uns Brühl (21) an. Eigentlich handelt es sich um eine Diagnose, die sich wesentlich auf einen bakteriologischen Befund stützt. Ein Problem dabei ist, ab welcher Keimzahl man von einer Bakteriurie sprechen muß, oder wann lediglich eine Kontamination vorliegt.

Kass (50) wies 1956 auf die Methode der quantitativen bakteriologischen Untersuchung hin und forderte, daß man ab 10^5 Keimen pro ml Morgenurin von einer Bakteriurie sprechen muß. Bei Keimzahlen bis zu 10^3 pro ml Urin handele es sich um eine Kontamination und Werte über 10^3 bis 10^5 pro ml Morgenurin sind verdächtig auf einen Harnwegsinfekt und sollten kontrolliert werden.

Dieser Hinweis ist inzwischen allgemein akzeptiert (17,18,21,41,48,71,73,90). Pfau (82) hat in einer vergleichenden Untersuchung gefunden, daß Patienten mit einer Bakteriurie von über 10^5 Keimen pro ml Urin nicht notwendigerweise einen Harnwegsinfekt haben müssen, und daß andererseits Harnwegsinfekte bei Keimzahlen von 10^3 Keimen pro ml Mittelstrahlurin vorliegen können. Er verglich im Mittelstrahl gewonnene Urine mit Proben, die durch suprapubische Punktion gewonnen wurden und stellte dabei fest, daß Mittelstrahlurine nicht immer verlässlich für die Urindiagnostik sind, dagegen die suprapubische Blasenpunktion die beste Möglichkeit bietet, eine Kontamination zu vermeiden. Ähnlich äußern sich Reutter (90) und Heidland (40).

Auch Mössner (74,75) wies darauf hin, daß die suprapubische Blasenpunktion die verlässlichere Methode ist, Urin zu gewinnen, der auf Erreger untersucht werden soll.

Er empfahl diese Methode vor allem bei Kontroll-Untersuchungen im Anschluß an eine Chemo-Therapie und wenn eine Mischflora mit derart unterschiedlichem Resistenzbild vorliegt, daß keine einheitliche Chemo-Therapie vorgenommen werden kann (74). Hier besteht eher die Notwendigkeit bei Auftreten anderer fakultativ pathogener Keime als vor Therapiebeginn einen Keimwechsel gesichert festzustellen (75). Bei Keimzahlen über 10^5 fand sich in dieser Untersuchung - bei einer nicht sehr großen Fallzahl (N = 45) - kein gravierender Unterschied zwischen Mittelstrahlurin (24 positiv) und suprapubischer Blasenpunktion (21 positiv).

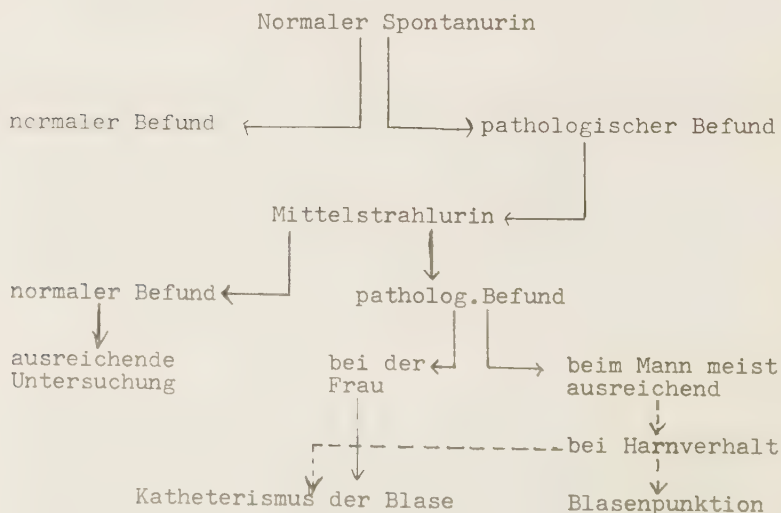
Pfau wies in diesem Zusammenhang besonders auf die Bedeutung geschulten Personals hin, unter dessen Durchführung sich die MSU-Ergebnisse (Mittelstrahlurin) denen der SPA (suprapubische Aspiration) annähern ließen. Dieser Untersuchungsbefund, soweit er in größeren Untersuchungsgruppen bestätigt würde, legt das Stellen einer strengen Indikation für die SPA nahe.

Die Urologische Universitätsklinik, aus der die Daten unserer Untersuchung stammen, nimmt grundsätzlich keine SPA vor. Einerseits wegen des großen personellen Aufwandes für eine derartige Untersuchung im Vergleich zur Gewinnung von MSU oder K-Urin (Katheter-Urin), andererseits wird diese Methode als nicht völlig ungefährlich angesehen, obendrein sei es eine Belastung für die Patienten.

Linzenmaier (66) und Pfau (82) gaben an, daß Keimzahlen unter 10^5 pro ml Morgenurin durchaus einem Harnwegsinfekt entsprechen können. Verantwortlich für eine relativ niedrige Keimzahl bei bestehendem Harnwegsinfekt können nach Linzenmaier der Einfluß von Desinfektions-

mittelresten am äußeren Genitale oder die kurze Verweildauer des Urins in der Blase sein. Bedeutsamer scheint aber der Hinweis, daß es bei chemotherapeutischer Behandlung zu einer erheblichen Reduzierung hoher Keimzahlen ohne vollständige Beseitigung aller Keime kommen kann. Auch ist die Keimzahl im Nierenbeckenurin wesentlich geringer als im Blasenurin. Weitere Ursachen für nichtsignifikante Keimzahlen können sein: ungenügende oder fehlende Verbindung der Pyelonephritisherde mit den Nierentubuli, niedriger pH-Wert und geringes spezifisches Gewicht des Urins (73).

Um die Überlegungen über die Gewinnung von Material zur bakteriologischen Diagnose eines Harnwegsinfektes abzuschließen, kann auf folgendes Schema von Fuchs (33) verwiesen werden (modifiziert):



Hierin kommt unseres Erachtens ein angemessenes Vorgehen zur Gewinnung von zu untersuchendem Urin bei Verdacht auf einen Harnwegsinfekt zum Ausdruck.

In einer vergleichenden Studie zeigte Henze (41), daß bei einer nachgewiesenen Bakteriurie im Ergebnis keine wesentlichen Unterschiede zwischen Keimzählungen im Plattengußverfahren und einer grob quantitativen verbalen Befundung von Urinproben bestehen. So sei bei sorgfältiger Methodik das grob quantitative Verfahren für den Routinebetrieb unter Großstadtverhältnissen mit hoher Organisation der medizinischen Dienste als eher praktikabel anzusehen.

Auch Mössner (74) wies darauf hin, daß die Methode differenzierter Keimzahlbestimmung für den Routinebetrieb eine erhebliche Mehrbelastung bedeutet. Auch er schlägt ein semiquantitatives Vorgehen vor. Er hatte vergleichende Keimzahlbestimmungen vorgenommen und hält folgende drei mikroskopisch, kulturellen Wertungen der Keimzahlbefunde im Normalfall für ausreichend:

Quantitativ bedeutsamer Keimzahlbefund (reichlicher Bakterienbefund und darüber hinausgehende Wertungen),

fraglicher Keimbefund (mäßiges Wachstum etc.),

bedeutungsloser Keimbefund (kein Wachstum, kulturell spärlicher Befund).

Wir schlossen uns in der vorliegenden Arbeit den Klassifizierungen der Keimzahlen der vorgenannten Autoren an.

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material und Methode.

Die dieser Untersuchung zugrunde liegenden Daten stammen aus der urologischen Klinik des Universitätsklinikums der FU Berlin Charlottenburg (im Verlauf der Arbeit abgekürzt Urol.Klin. genannt). Aus der Anzahl aller Stationen wurden die Krankengeschichten der Stationen Ia, Ib, IIa und IIb in 1959 und 1970 nach konstanten Kriterien auf unten beschriebene Merkmale durchgesehen und die Daten auf Randlochkarten übertragen.

Ein zentrales Thema dieser Arbeit sind mögliche Aussagen über im Medizinal-Untersuchungs-Amt II, Fürstenbrunnerweg (im Verlauf der Arbeit abgekürzt U-Amt) angelegte positive Urinkulturen und die zugehörigen Antibiotogramme der aus dem Urin gezüchteten Keime. Die Urinproben wurden mit Begleitscheinen in doppelter Ausfertigung von den Stationen eingeschickt. Nach der Austestung im U-Amt ging ein Begleitschein mit den gefundenen Ergebnissen an die einsendende Station zurück. Ein Doppel wurde im U-Amt aufbewahrt.

Zur Kontrolle der aus den Krankengeschichten erhobenen Daten wurden sämtliche im U-Amt aufbewahrten Doppel der Begleitscheine mit den klinischen Unterlagen der beiden untersuchten Jahrgänge verglichen, um sicherzustellen, daß im klinischen Routinebetrieb verlorengegangene U-Amts-Befunde in die Arbeit mit aufgenommen wurden. Andererseits war es unzureichend, allein von den U-Amts-Befunden auszugehen, da die klinischen Daten in ihnen nicht erfaßt wurden. So gelang es patientenbezogene klinische Unterlagen mit denen des U-Amts zusammenzuführen.

Bei dem Versuch, die auf Randlochkarten übertragenen Daten mechanisch auszuwerten, ergab sich das Problem, daß dieses Vorgehen bei der Vielzahl der Variablen äußerst unübersichtlich und zeitlich sehr aufwendig war. Randlochkarten sind mit Einschränkung für statistische Arbeiten mit einer größeren Zahl an Variablen ungeeignet. Wir haben daher die Daten von den Randlochkarten auf 80-Spalten-Lochkarten für die elektronische Datenverarbeitungsanlage der ZEDAT FU-Berlin übertragen (zentrales Rechenzentrum). Die Programmiersprache war Fortran IV. Das Untersuchungsmaterial konnte so unter den verschiedensten Fragestellungen in kurzer Zeit untersucht werden. (4,32).

Die Aufgliederung des eigenen Zahlenmaterials im Ergebnisteil erfolgte entsprechend der in der Literatur gefundenen und nach eigenen Überlegungen gebildeten Hypothesen.

Maschinell wurden 2 - 4 dimensionale Häufigkeitstabellen gerechnet, die im Ergebnisteil vorgestellt werden. Die Hypothesen wurden nach der Chi-Quadrat-Methode getestet. Signifikante und statistisch auffällige Ergebnisse werden im Zusammenhang der Besprechung der Hypothesen aufgeführt. Nach der Häufigkeit der Isolierung der verschiedenen Bakterienstämme in der Grundgesamtheit und in Teilgesamtheiten (Jahrgänge, Altersklassen u.a.) wurden Rangfolgen gebildet, die gemäß den Hypothesen interpretiert wurden. Ebenso wurde in Fragen der Resistenzprüfung und im klinischen Teil der Arbeit verfahren.

3.2. Deskription der Variablen

3.2.1. Untersuchungszeitraum (Spalte 1 der Lochkarte:)

Zur Auswertung wurden sämtliche positiven Harnwegsbefunde

der Stationen Ia, Ib, IIa und IIb der Urol.Klin. der Jahre 1959 und 1970 herangezogen. Negative Befunde wurden nur dann mit einbezogen, wenn während des stationären Aufenthaltes des Patienten vorher ein positiver Befund erhoben worden war. Die zur Untersuchung an das U-Amt eingesendeten Urinproben wurden als Mittelstrahl- oder Katheterurin entnommen. Bestände der Jahrgänge vor 1959 waren unvollständig und deshalb von einer Untersuchung ausgeschlossen. Mit dem Jahrgang 1970 war gegenüber 1959 ein genügend großer zeitlicher Abstand gegeben, um vermutete Einflüsse neuerer Antibiotika auf das Verhalten der Harnwegsinfektionen auslösenden Keime festzustellen. Leider beschränkte die Auswahl lediglich zweier Jahrgänge die Interpretationsmöglichkeiten, die aus einer geschlossenen Zeitreihe hätten gewonnen werden können.

3.2.2. Geschlecht der Patienten (Spalte 2)

Es wurde geprüft, ob Erkrankungen der ableitenden Harnwege geschlechtsspezifisch unterschiedlich häufig auftraten. Ob also - wie in der Literatur behauptet - einzelne Bakterienstämme eher bei weiblichen oder eher bei männlichen Patienten zu finden waren. (9, 33, 34, 48).

3.2.3. Alter (Spalte 3)

Aus auswertungstechnischen Gründen wurden Altersklassen gebildet, die jeweils ein Jahrzehnt umfaßten. In der Literatur fanden sich Hinweise darauf, daß einzelne Bakterienstämme in einem bestimmten Lebensalter der Patienten gehäuft isoliert wurden. Außerdem kann sich in Abhängigkeit vom Lebensalter und individuellen Biographie der Patienten das Resistenzverhalten ändern. Schliesslich war denkbar, dass bestimmte Diagnosen in bestimmtem Lebensalter gehäuft gestellt wurden (30, 33, 48, 109).

3.2.4. Bakterienfloren (Spalte 3-9)

Insgesamt wurden 9 verschiedene pathogene Keimarten in Einzel- und Mischfloren als Harnwegsinfektionen auslösende Keime gefunden ¹⁾. Es sind dies:

1. Coli (mit E. Coli und Bakterien der Coligruppe),
2. Enterococcen,
3. Proteus,
4. *Aerobacter aerogenes* ²⁾,
5. Pseudomonaden,
6. *Staphylococcus aureus*,
7. *Streptococcus haemolyticus*,
8. *Staphylococcus albus* (nur nur in Mischflora) ¹⁾,
9. *Alcaligenes faecalis* (nur 1959 in Mischflora) '.

Bei Mischfloren wurden maximal 3 verschiedene Keime in einer Urinprobe ausdifferenziert. Es wurden sehr selten mehr als 3 Keime gleichzeitig isoliert, so dass auch bei Berücksichtigung dieser Befunde eine generalsierende Aussage schwer vertretbar wäre.

Das Verfahren der Anzüchtung und die Nährböden wurden in beiden Jahren vom U-Amt nicht wesentlich verändert. 1967 wurde das Proteushemmverfahren eingeführt. Das bedeutet, daß die Kokken 1959 zahlenmässig mehr vertreten waren, als in der Untersuchung gefunden. Demzufolge muss die nachgewiesene starke Kokkenabnahme eher höher angesetzt werden, als für 1970 gefunden (s.b. 4.1. und 5.1.).

Als positive Urinbefunde im Sinne einer klinisch relevanten Bakteriurie wurden folgende Angaben über Bakterienwachstum aus dem U-Amt übernommen: reichliches-, erhebliches-, starkes-, massenhaftes- und überwucherndes Wachstum. Damit wurden fragwürdige oder bedingt positiv zu bewertende Klassifikationen wie z.B. mässiges Wachstum nicht berücksichtigt. Laut Henze (41) ist eine verbale, grob quantifizierende bakteriolog. Urindiagnostik für die meisten klin. Untersuchungen asureichend. Es liegen hierbei

1) Die pathogene Bedeutung von *Staph. albus* ist problematisch. Die völlige Vernachlässigung dieser Spezies hatte aber auf die Auswertung keine prakt. Bedeutung.

2) Auf Beschluss der Taxonomie-Kommission v. 1974 wird *Aerobacter aerogenes* der Enterobacter/Klebsiella-Gruppe zugerechnet.

mit geringen Abweichungen Keimzahlen in einem Bereich über 100 000 Keime pro ml Urin vor.

In der Literatur wird heftig diskutiert, ab welcher Keimzahl von einer Bakteriurie gesprochen werden muß, wann es sich um methodische Fehler, u.a. zum Beispiel durch Verunreinigung auf Grund unsteriler Urinabnahme handelt. Auch werden die Methoden der Urinabnahme diskutiert. Hierauf wurde in Teil 2.4. dieser Arbeit eingegangen.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht einzuschätzen, ob Änderungen im bakteriellen Spektrum eingetreten sind, ob sich Mischfloren in ihrem Anteil verändert haben oder ob sich die qualitative Zusammensetzung geändert hat (34, 64).

Außerdem wurde das Resistenzverhalten der Keime untersucht und der Frage nachgegangen, ob man - bei aller Zurückhaltung - von Änderungen des Resistenzverhaltens von 1959 gegenüber 1970 sprechen kann. Dabei war das Problem schwer zu beurteilen, ob die von Klinikern neu eingesetzten Antibiotika das Resistenzverhalten beeinflussen.

Ein weiterer Aspekt sollte die Assoziation einiger Keime mit bestimmten klinischen Diagnosen sein.

Im klinischen Teil der Arbeit wurde gezeigt, wie sich die Keime während und nach der Antibiotikatherapie verhalten. Eine kritische Einschätzung der therapeutisch verwendeten Antibiotika wurde im Hinblick auf das Verhalten der Erreger im Antibiogramm versucht. Dies wurde insbesondere im Falle einer Diskrepanz zwischen der im Antibiogramm empfohlenen und der klinisch durchgeführten Antibiotikatherapie in Bezug auf das weitere Keimverhalten und den klinischen Verlauf problematisiert.

3.2.5. Antibiogramm (Spalten 10-48)

Die vom U-Amt bei Bakteriur~~ien~~en erstellten Antibiogramme wurden zur Beurteilung des Resistenzverhaltens der Erreger herangezogen. Untersuchungen zur Erstellung der Antibiogramme sind standardisiert, es werden Mastringplatten verwendet mit 6 festgelegten und 2 freien Plätzen. Zwischen 1959 und 1970 wurden im U-Amt keine bedeutsamen Änderungen in der Beurteilung der Resistenzbestimmungen vorgenommen. Einige Antibiotika wurden weitgehend fallengelassen, blieben aber als Reserve noch erhalten wie Polymyxin, Aminoglycoside, **Nebacetin**, Novobiocin, Streptomycin und Pen./Streptomycin. Von ~~anderen~~ Antibiotikakombinationen ging man völlig ab. Neu in den Handel gekommene wurden aufgenommen wie Gentamycin, Cefalosporine, Colistin, Bactrim, Oxacillin und Carbenicillin. Daher sind nur 4 Chemotherapeutika direkt vergleichbar, die in beiden Jahren verwandt wurden. Es handelt sich hier um Sulfonamide, Furadantin, Tetracyclin und Chloramphenicol.

Die Variable "Wirksamkeit" wurde dichotomisiert: Unter "gute Wirksamkeit" wurden folgende U-Amts-Befunde subsummiert: "sehr gute" und "gute" Wirksamkeit; alternativ wurden unter "schlecht wirksam" alle anderen Einstufungen wie mässig-, kaum-, nicht wirksam etc. gefasst (34, 37, 69).

Im klinischen Teil wurde versucht einzuschätzen, welche Bedeutung die Kliniker den Antibiogrammen beimessen. Ein Kriterium war, ob beispielsweise bereits vor der Urineinsendung antibiotisch behandelt wurde, inwieweit sich die Kliniker an die Ergebnisse der Antibiogramme hielten oder inwiefern das Laborergebnis mit dem klinischen Befund übereinstimmte. Wenn bei Vorliegen einer Mischflora getrennte Antibiogramme erstellt wurden - was in der Regel der Fall war - gingen diese Ergebnisse bei unterschiedlichem Resistenzverhalten der verschiedenen Keime in die Untersuchung ein.

3.2.6. Diagnosen (Spalten 49 - 54)

Die verschiedensten klinischen Diagnosen haben wir nach Kriterien der Ätiologie und Pathogenese in ein Schema von 8 Diagnose-Gruppen oder nach Symptom-Gruppen zusammengefaßt. Die Gruppen sind:

1. Urethritis,
2. Cystitis (akute, chronische Cystitis; Blasensteine; Blasentumoren; andere Blasenleiden),
3. Cystopyelitis,
4. Prostatitis,
5. akute Pyelonephritis,
6. chronische Pyelonephritis,
7. Operationen,
8. andere Diagnosen.

Da es sich zum großen Teil um vorläufige Diagnosen handelt, spielen sie in dieser Arbeit nur insofern eine Rolle, als sie in direktem Zusammenhang mit den Harnwegsinfekten stehen. In einigen Fällen wurden bis zu 3 Diagnosen berücksichtigt. Die Diagnosen wurden nach Alter und Geschlecht der Patienten gegliedert und in Verbindung mit gefundenen Keimen gebracht. (5, 33, 40, 53, 74, 76, 88, 100, 101).

3.2.7. Klinisch verwendete Antibiotika und Therapieerfolg (Spalten 59 - 80)

Es wurden klinisch eingesetzte Antibiotika nach Graden der Übereinstimmung von Antibiotogramm und Therapieerfolg in die Untersuchung einbezogen. Voraussetzung der Definition einer erfolgreichen Therapie war mindestens ein anschließender negativer Urinbefund.

Lag eine Mischflora vor, wurde als "partieller Erfolg" gewertet, wenn einer der Keime nicht mehr nachweisbar war. Weiterhin wurden Keimwechsel und neu aufgetretene Keime erfaßt. Wurde von der Klinik kein weiterer Urin zur Unter-

suchung an das U-Amt eingesendet, so erfolgte eine Einordnung von Diagnosen und Verläufen in eine indifferente Gruppe, die u.a. Verlegung, Entlassung und Tod beinhaltete.

3.3. Statistische Methoden

Da der Statistiker nur in zwei gegenläufigen Fragestellungen zu unterscheiden weiß, wurden die Fragen gegen eine Gehypothese (H_0 -Hypothese) getestet.

In der Arbeit wurden fast ausnahmslos Häufigkeitsangaben verglichen, daher wurden die entsprechenden Kontingenztafeln aufgestellt (meist Vier-Felder-Tafeln) und mit dem Chi-Quadrat-Test nach PEARSON geprüft. Die H_0 -Hypothese wurde dann verworfen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit gleich oder kleiner 0,05 ausfiel. (23,24).

3.3.1. Unser Material wurde auf folgende Hypothesen hin untersucht:

I. Die isolierten Bakterien haben sich in ihrer klinischen Bedeutung 1970 gegenüber 1959 nicht geändert (H_0 -Hypothese). Sie stellen 1970 einen größeren Anteil an allen Bakterien.

II. Die isolierten Bakterien haben sich in ihrer klinischen Bedeutung in beiden Jahren bei Männern nicht geändert.

III. Die isolierten Bakterien haben sich in ihrer klinischen Bedeutung in beiden Jahren bei Frauen nicht geändert.

IV. In der Häufigkeitsverteilung besteht in beiden Jahren kein Unterschied zwischen Männern und Frauen.

V. Es gibt keine geschlechtsspezifischen Keime.

VI. Es ist 1970 nicht zur Abnahme von Mischfloren gekommen.

a) Dieses ist nicht der Fall in der Gesamtflorea.

- b) Dieses ist nicht der Fall bei Männern.
- c) Dieses ist nicht der Fall bei Frauen.

Entsprechend der Abfolge der Hypothesen wurde zunächst die Gesamtflora untersucht, also Einzel- und Mischflora zusammengefaßt. Dann wurden Einzelflora und Mischflora getrennt anhand der Hypothesen bearbeitet. Signifikante und statistisch auffällige Ergebnisse wurden im Text gesondert aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Im Jahr 1959 fanden wir 345 männliche und 141 weibliche Patienten mit positiven Urinbefunden (zusammen 486) und 1970 300 männliche und 136 weibliche (zusammen 436).

Da bei einer Anzahl Kranker während des stationären Verlaufs mehrfach bakteriell infizierte Urine gefunden wurden, ist die Zahl der Urinbefunde insgesamt höher. 1959 hatten 557 bakteriologisch untersuchte Urine einen positiven Keimbefund, davon 383 bei männlichen Patienten und 174 bei weiblichen. 1970 waren es 570, wovon 394 auf männliche und 176 auf weibliche Kranke entfielen.

Die Überzahl männlicher Patienten erklärt sich durch die hohe Anzahl an Prostatakranke, die in der Urol.Klinik operiert oder konservativ behandelt wurden (s. Abbildung 1 "Prostataspitze").

Tabelle 0

Gibt eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der Altersklassen der an Harnwegsinfekten erkrankten Frauen und Männer in den Jahren 1959 und 1970, deren Daten dieser Arbeit zugrunde liegen.

1959	Patienten		1970	Patienten	
Altersklasse	männl.	weibl.		männl.	weibl.
I	3	2		11	12
II	6	3		7	7
III	12	17		22	8
IV	21	17		13	17
V	20	20		17	14
VI	63	29		33	28
VII	96	32		95	29
VIII	90	19		96	16
IX	34	2		6	5
Summe	345	141		300	136

Abbildung 1 (+ 1 a)

Zeigt, daß Männer und Frauen der Altersklassen VI-VIII (= 60-80 Jahre) am häufigsten an Harnwegsinfekten erkranken. Der Kurvenverlauf ist für Frauen und Männer bis zum 50igsten Lebensjahr nahezu identisch. Erst dann kommt der steile Anstieg der männlichen Patienten, der auf die vermehrte Anzahl der Prostatakranke zurückzuführen ist ("Prostata Spitze").

Abbildung 1: 1959

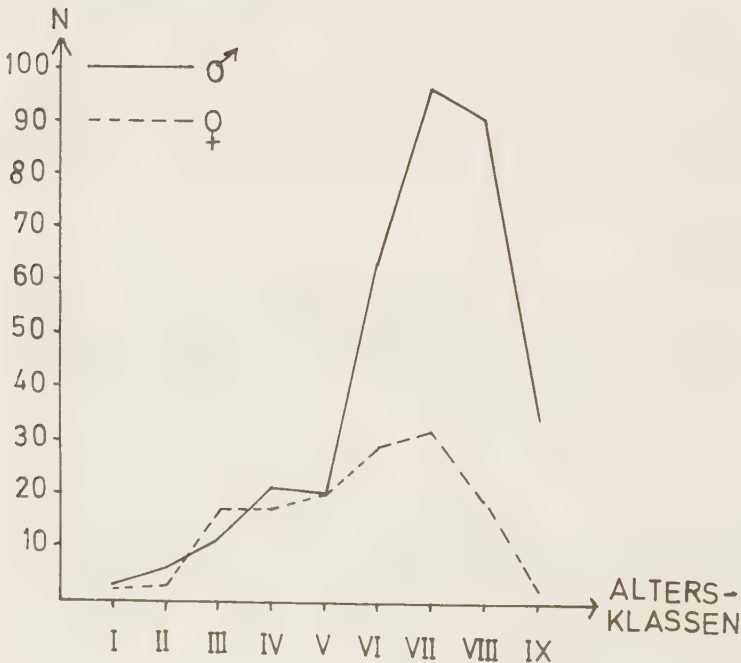
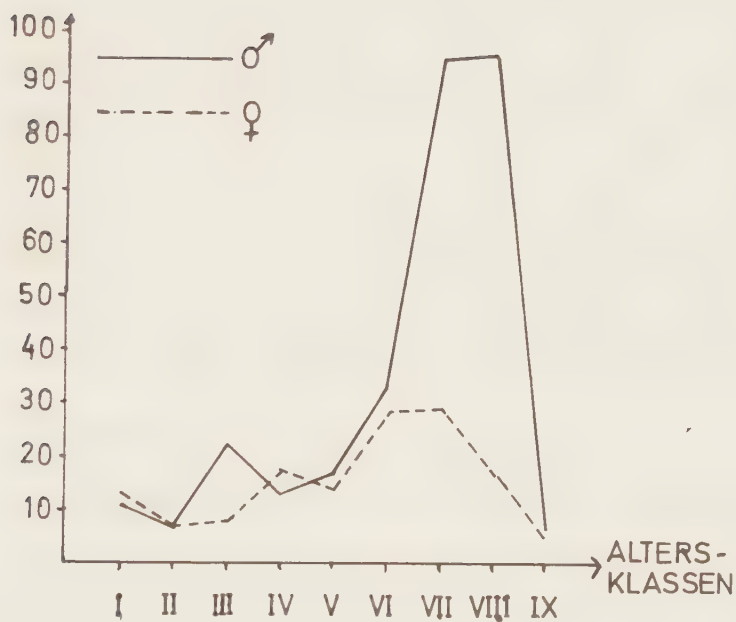


Abbildung 1 a : 1970



4.1. Häufigkeitsverteilung der Keime 1959/1970

4.1.1. Gesamtflora

Coli ist der dominante Keim in beiden Jahren. In seiner relativen Häufigkeit ist er nahezu konstant geblieben. Proteus stand 1959 noch an dritter Stelle und ist durch eine relative Zunahme 1970 am zweithäufigsten vertreten. Enterococcen haben relativ abgenommen und tauschten den Rang mit Proteus.

Pseudomonaden lagen in beiden Jahren auf Rang vier. Sie haben aber von 1959 bis 1970 signifikant an Bedeutung gewonnen. ($\chi^2 = 5,54$; $\chi^2 (0,95; 1) = 3,84$).

Auch Aerobacter aerogenes hat signifikant zugenommen. Dieser Keim lag in beiden Jahren auf Rang fünf. ($\chi^2 = 5,39$; $\chi^2 (0,95; 1) = 3,84$).

Staph. aureus und Streptococcus haemolyticus auf Rang sechs und sieben, haben signifikant abgenommen (Staph. aureus: $\chi^2 = 3,94$ Strept.: $\chi^2 = 4,57$; $\chi^2 (0,95; 1) = 3,84$).

Staphylococcus albus¹⁾ wurde ohnehin nur als pathogener Keim ausgewertet, wenn er in Mischfloren auftrat. Dies ist auch Konsens in der angeführten Literatur. Von 1959 bis 1970 zeigte dieser Keim eine relative Abnahme. Er nahm den vorletzten Rang ein.

Alcaligenes faecalis wurde 1959 insgesamt 10 x in Mischfloren gefunden. 1970 konnte dieses Bacterium nicht mehr isoliert werden.

Es ergaben sich zusammengefaßt die folgenden Rang-Reihen nach abnehmender Häufigkeit der Isolierungen.

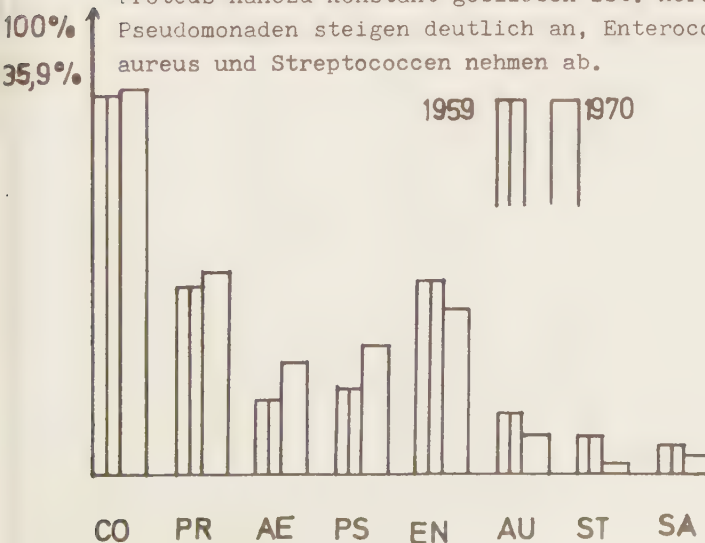
1) Auf die Problematik der Pathogenität von Staph. albus wurde schon in Kap. 3.2.4. hingewiesen.

Tabelle 1

Erreger	1959		1970		Rang
	absol.	relat. (%)	absol.	relat. (%)	
Coli	308	35,7	284	35,8	1
Proteus	151	17,5	151	19,0	2
Enteroc.	158	18,3	122	15,4	3
Pseudomon.	70	8,1	95	11,9	4
Aerobact.	61	7,0	84	10,6	5
St.aureus	49	5,6	28	3,5	6
Streptoc.	30	3,4	15	1,8	7
St.albus	24	2,7	13	1,6	8
Alcalig.	10	1,1	0	0	9
Summe	861	100	792	100	

Abbildung 2

Zeigt die relative Häufigkeit der Erreger im Vergleich der Jahre 1959 und 1970. Wie bereits im Text beschrieben, ist daraus ersichtlich, daß die Häufigkeit von Coli und Proteus nahezu konstant geblieben ist. Aerobacter und Pseudomonaden steigen deutlich an, Enterococcen, Staph. aureus und Streptococcen nehmen ab.



4.1.1.1. Gesamtflora bei männlichen Patienten

Coli war häufigster Keim. Er zeigte keine absolute und relative Änderung zwischen 1959 und 1970.

Nahezu identisch war die relative Bedeutung von Proteus, der in der Rangfolge nächsthäufiger Keim war.

Enterococcus, 1970 auf Rang drei nahm relativ ab.

Pseudomonas zeigte eine auffällige relative Zunahme, blieb aber an 4. Position.

Aerobacter hat bei Männern hoch signifikant an Bedeutung gewonnen. Er fand sich aber sowohl 1959 als auch 1970 auf Rang fünf. ($\chi^2 = 7,83$; $\chi^2 (0,99;1) = 6,64$).

Staph. aureus ($\chi^2 = 6,25$; $\chi^2 (0,95;1) = 3,84$) und Streptococcus ($\chi^2 = 5,98$; $\chi^2 (0,95;1) = 3,84$) verloren signifikant an Bedeutung, während Staph. albus sich indifferent verhielt.

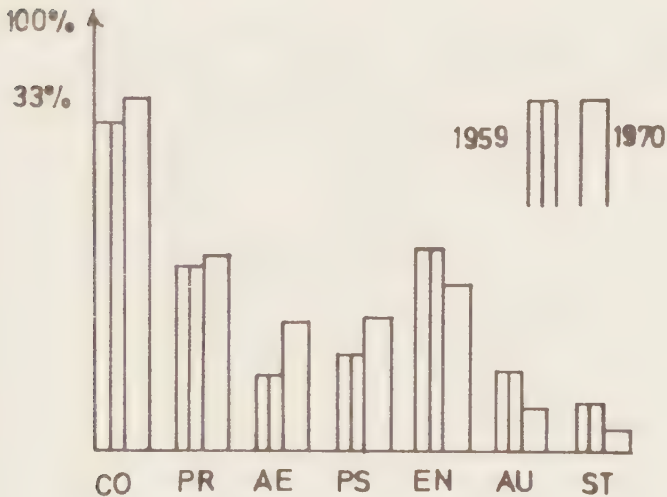
Zusammengefaßt ergaben sich folgende Rangreihen:

Tabelle 2

Erreger	1959		Rang	1970		Rang
	absol.	relat. (%)		absol.	relat. (%)	
Coli	187	30,9	1	182	32,9	1
Proteus	104	17,2	2	101	18,2	2
Enterococc.	116	19,2	3	87	15,7	3
Pseudomon.	54	8,9	4	70	12,6	4
Aerobact.	41	6,7	6	67	12,1	5
St. aureus	46	7,6	5	22	3,9	6
Streptococ.	28	4,6	7	11	1,9	7
St. albus	22	3,6	8	12	2,1	8
Alcalig.	6	0,9	9	0	0	
Summe	604	100		552	100	

Abbildung 3

Zeigt die relative Häufigkeit der Gesamtflora bei männlichen Patienten. Coli und Proteus zeigten keine zahlenmäßige Änderung. Die grampositiven Keime (Enterococcus, St. aureus und Streptococcus) verloren erheblich an Bedeutung. Relative Zunahmen zeigten Pseudomonaden und besonders Aerobacter.



4.1.1.2. Gesamtflora bei weiblichen Patienten

Bei Frauen war Coli ebenso wie bei Männern der häufigste Keim. Er nahm zwischen 1959 und 1970 geringgradig ab.

Proteus auf Rang zwei zeigte eine relative Zunahme.

Enterococcus, an 3. Stelle, und Pseudomonas an 4. Stelle nahmen relativ ab, blieben aber auf den jeweiligen Rängen.

Staph. albus und aureus, sowie Streptococcus traten nur selten auf. Sie waren bei Frauen als pathogene Keime im Bereich urologischer Erkrankungen nahezu bedeutungslos. In der Zusammenfassung ergab sich folgende Tabelle:

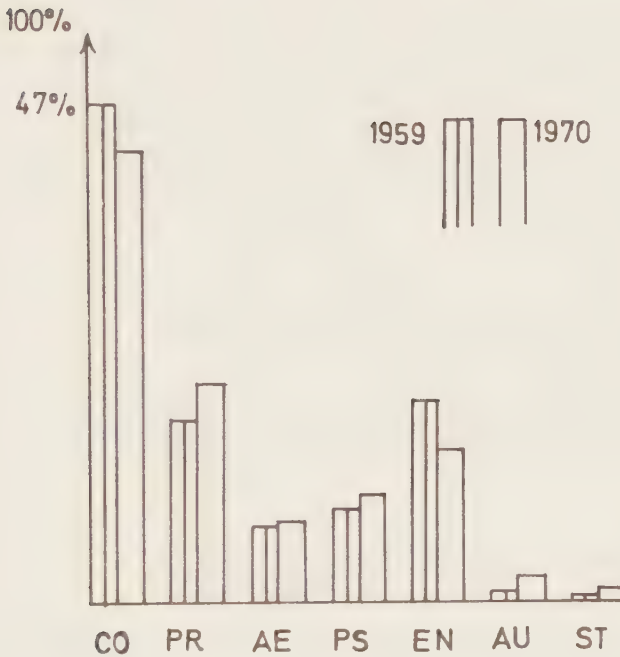
Tabelle 3

Erreger	1959		1970	
	absol.	relat.(%)	absol.	relat.(%)
Coli	121	47	102	42,5
Proteus	47	18,2	50	20,8
Enterococc.	42	16,3	35	14,5
Pseudomon.	16	6,2	25	10,4
Aerobact.	20	7,7	17	7,0
St. aureus	3	1,1	6	2,5
Streptococc.	2	0,7	4	1,6
St. albus	2	0,7	1	0,4
Alcalig.	4	1,5	0	0
Summe	257	100	240	100

Abbildung 4

Verdeutlicht die dominierende Rolle von Coli bei Harnwegsinfektionen weiblicher Patienten. Bedeutende Verschiebungen zwischen 1959 und 1970 wurden nicht festgestellt.

Abbildung 4. Text S. 24



4.1.1.3. Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Gesamtfloren zwischen Männern und Frauen

Bei einem Vergleich der Häufigkeitsverteilung der pathogenen Keime bei Männern und Frauen fand sich Coli 1959 bei Frauen hoch signifikant häufiger als bei Männern. ($\chi^2 = 9,44$; $\chi^2 (0,99;1) = 6,64$). Auch 1970 wurde Coli noch auffällig häufiger bei Frauen als bei Männern isoliert.

Aerobacter war dagegen eher typisch für Harnwegsinfektionen bei Männern. Während dieser Keim noch 1959 bei Männern und Frauen in nahezu gleicher relativer Häufigkeit vorkam, war er 1970 bei Männern signifikant häufiger zu finden.

$$(\chi^2 = 3,88 ; \chi^2 (0,95;1) = 3,84.$$

Proteus war in beiden Jahren häufiger bei Frauen. Das Umgekehrte galt für Pseudomonas und Enterococcus.

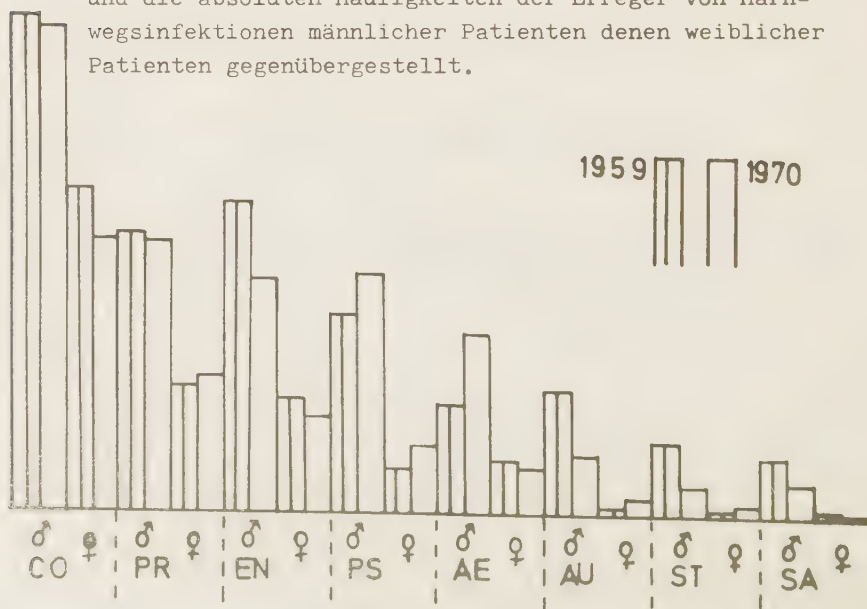
Staph. albus und aureus, sowie Streptococcus waren vorwiegend bei Harnwegsinfektionen von männlichen Patienten zu finden.

4.1.1.4. Geschlechtsassoziierte Häufigkeiten

Abschließend soll noch einmal auf die geschlechtsspezifischen Häufigkeiten der Gesamtflora eingegangen werden.

Abbildung 5

Zeigt die absoluten Häufigkeiten der einzelnen Erreger. Es wurden einerseits die Jahre 1959 und 1970 verglichen und die absoluten Häufigkeiten der Erreger von Harnwegsinfektionen männlicher Patienten denen weiblicher Patienten gegenübergestellt.



Die Zahlenwerte der absoluten und relativen Häufigkeiten bei Männern und Frauen geben die Tabellen 2 und 3 wieder (siehe Kap. 4.1.1.1. und 4.1.1.2.).

In der Abbildung 5 kommt zum Ausdruck, daß Enterococcen bei beiden Geschlechtern abnahmen und Pseudomonaden zunahmen. Coli blieb bei Männern nahezu konstant, während dieser Keim bei weiblichen Patienten abnahm. Proteus blieb zwar in seinen absoluten Werten gleich, relativ nahm dieser Keim ab (vergleiche Tabellen 2 und 3). Aerobacter nahm bei Männern deutlich zu, bei Frauen kam es zu einer Abnahme. Staph. aureus, Staph. albus und Streptococcus nahmen bei Männern deutlich ab. Für weibliche Patienten konnten wegen zu geringer Nennungen keine Angaben gemacht werden.

4.1.1.5. Häufigkeitsverteilung der Bakterien in den Altersklassen

Die Frage, ob es Keime gibt, die für bestimmte Altersklassen der Patienten spezifisch sind, war nicht eindeutig zu beantworten. Patienten der Altersklassen von VI bis VIII erkrankte am häufigsten an Harnwegsinfekten. Die Erreger aber zeigten keine Bevorzugung einer bestimmten Altersklasse.

4.1.2. Häufigkeitsverteilung von Einzel- und Mischflore.

Einzelfloren waren in beiden Jahren häufiger als Mischflore. 1970 (N = 379) kam es zu einer signifikanten Zunahme ($\chi^2 = 4,16$; $\chi^2 (0,95; 1) = 3,84$) an Einzelfloren gegenüber 1959 (N = 303), die sich vor allem

bei Männern zeigte und hier signifikant war.
($\chi^2 = 5,00$).

Beim Vergleich der beiden Geschlechter untereinander fanden sich weder 1959 noch 1970 bedeutsame Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von Einzel- oder Mischfloren.

Bei den Mischfloren unterschieden wir zwischen Kulturen mit 2 und solchen mit 3 Erregern. Die Kulturen mit 3 Erregern waren zahlenmäßig von geringer Bedeutung. Für die statistische Berechnung machten wir keinen Unterschied zwischen Kulturen mit 2 und 3 Erregern; wir faßten sie zusammen.

Mischfloren nahmen von 1959 ($N = 254$) nach 1970 ($N = 101$) hoch signifikant ab ($\chi^2 = 7,46$; $\chi^2 (0,99;1) = 6,64$). Diese Abnahme betraf besonders männliche Kranke und war hier ebenfalls hoch signifikant. ($\chi^2 = 6,93$). Bei Frauen kam es zu einem relativen Rückgang der Mischfloren.

1959 waren Mischfloren bei Männern auffallend häufiger als bei Frauen; 1970 konnte zwischen beiden Geschlechtern kein Unterschied mehr festgestellt werden.

Tabelle 4 a

Zeigt die relativen Verhältnisse von Einzel- und Mischfloren in den Jahren 1959 und 1970. Die Gesamtflora eines Jahres bei den Frauen wurde mit 100 angenommen. (Entsprechend wurde bei Männern verfahren), auf diese Weise konnte der relative Anteil der Mono- und Mischkulturen bei beiden Geschlechtern veranschaulicht werden.

Tabelle 4 a

	1959				1970			
	Monokult. absol.rel%		Mischkult. absol.rel.%		Monokult. absol.rel%		Mischkult. absol.rel%	
Frauen	110	63	64	37	124	70	52	30
Männer	193	50	190	50	255	64	139	36
Summe	303	(54)	254	(46)	379	(66)	191	(34)

Tabelle 4 b

Zeigt das Verhalten von Mono- und Mischkulturen aus einer anderen Sicht. Erstens wurden die Mischkulturen in solche mit 2 und solche mit 3 Erregern aufgeteilt. Und zweitens wurde bei der Berechnung der relativen Anteile von der Gesamtzahl aller Kulturen des jeweiligen Jahres ausgegangen (1959 N = 557 und 1970 N = 570).

<u>1959</u>	Monokult. Mischkult.mit 2Erregern				3 Erregern		Summe	
	abs.rel	abs.	rel.		abs.	rel.	abs.	rel.
Frauen	110	19,7	48	8,6	16	2,9	174	31,2
Männer	193	34,6	146	26,2	44	7,9	383	68,8
Gesamt	303	54,4	194	34,8	60	10,8	557	100,0

1970

Frauen	124	21,8	39	6,8	13	2,3	176	31,0
Männer	255	44,7	121	21,2	18	3,1	394	69,0
Gesamt	379	66,5	160	28,0	31	5,4	570	100,0

4.1.2.1. Zur Frage, welche Bakterien eher in Mono- und welche eher in Mischkulturen auftreten.

Coli ist als typischer Keim für Monokulturen anzusehen. Er war 1959 hoch signifikant ($X^2 = 11,2$; $X^2 (0,99;1) = 6,64$) und 1970 signifikant ($X^2 = 6,55$; $X^2 (0,95;1) = 3,84$) häufiger in Monokulturen zu finden.

Proteus wurde dagegen mehr in Mischkulturen gefunden, 1959 hoch signifikant ($X^2 = 7,83$) und 1970 signifikant ($X^2 = 5,20$).

Enterococcus war 1959 auffällig häufiger in Mischfloren zu finden, 1970 wurde dieser Keim signifikant ($X^2 = 4,35$) häufiger in Mischfloren gefunden.

Pseudomonas zeigte in beiden Jahren keine Unterschiede.

Aerobacter war 1959 relativ häufiger in Monokulturen zu finden, 1970 war dieser Keim hoch signifikant ($X^2 = 10,76$) häufiger in Monokulturen.

Staph. aureus zeigte 1959 keine unterschiedlichen Häufigkeiten. 1970 wurde er signifikant ($X^2 = 5,25$) häufiger in Mischkulturen gefunden. Allerdings muß hier auf eine niedrige Felddbesetzung ($N = 8$) im Vier-Felder-Test hingewiesen werden.

Streptococcus zeigte keine Affinität zu Mono- oder Mischkulturen.

Staph. alb¹⁾ wurde nur in Mischfloren berücksichtigt. Wir werteten diesen Keim allerdings ohnehin nur in Mischfloren als fakultativ pathogen.

1) siehe bitte Kap.3.2.4.

Tabelle 4 c

Zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der Bakterien in Einzel- und Mischkulturen 1959 und 1970.

Erreger	<u>Monokultur</u>				<u>Mischkultur</u>			
	1959		1970		1959		1970	
	abs.	rel%	abs.	rel%	abs.	rel%	abs.	rel%
Coli	143	47,0	161	42,0	165	30,0	123	30,0
Proteus	36	11,9	57	15,0	115	21,0	94	22,8
Enteroc.	44	14,5	46	12,1	114	20,8	76	18,4
Pseudom.	30	9,9	47	12,4	40	7,3	48	11,6
Aerobac.	25	8,3	56	14,8	36	6,6	28	6,8
St. aur.	15	5,0	8	2,1	34	6,2	20	4,8
Strept.	10	3,3	4	1,1	20	3,6	11	2,7
St. alb.	0	0,0	0	0,0	24	4,4	13	3,1
Summe	303	100,0	379	100,0	548	100,0	413	100,0

4.1.3. Einzelfloren

Auch in Einzelfloren war Coli in beiden Jahren der dominante Keim. 1970 kam es zu einer relativen Abnahme.

Proteus nahm 1959 Rang drei ein und veränderte sich 1970 durch eine relative Zunahme auf Rang zwei.

Aerobacter wurde 1970 signifikant häufiger isoliert. ($\chi^2 = 5,42$; $\chi^2 (0,95;1) = 3,84$). Von Rang fünf 1959 schob sich Aerobacter in 1970 auf Rang drei.

Pseudomonas wurde 1970 häufiger isoliert. In beiden Jahren lag dieser Keim auf Rang vier.

Enterococcus verlor an Bedeutung, was durch das Zurückfallen von Rang zwei in 1959 auf Rang fünf 1970 verdeutlicht wird.

Staph. aureus zeigte eine signifikante Abnahme. ($\chi^2 = 3,86$; $\chi^2 (0,95;1) = 3,84$). Er war und blieb in beiden Jahren auf Rang sechs.

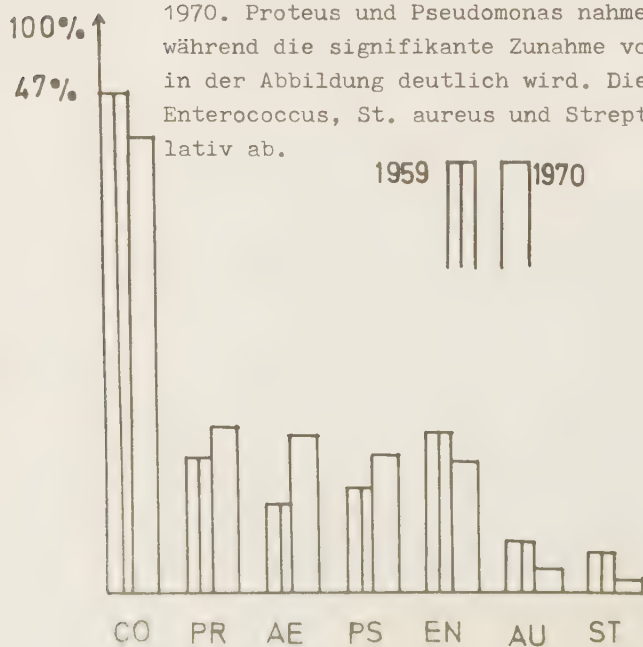
Streptococcus verlor an Bedeutung. Eine Prüfung auf Signifikanz wurde wegen zu geringer Feldbesetzung nicht vorgenommen. Insgesamt ergibt sich für 1959 u. 1970 folgende Rangreihe nach abnehmender Häufigkeit v. Einzelkeimen:

Tabelle 5

Erreger	1959		Rang	1970		Rang
	absol.	relat. (%)		absol.	relat. (%)	
Coli	143	47,1	1	161	42,4	1
Proteus	36	11,8	3	57	15,0	2
Aerobact.	25	8,2	5	56	14,7	3
Pseudomon.	30	9,9	4	47	12,4	4
Enterococc.	44	14,5	2	46	12,1	5
St. aureus	15	4,9	6	8	2,1	6
Streptococc.	10	3,3	7	4	1,0	7
Summe	303	100		379	100	

Abbildung 6

Zeigt in Einzelfloren die relative Abnahme von Coli 1970. Proteus und Pseudomonas nahmen relativ zu, während die signifikante Zunahme von Aerobacter auch in der Abbildung deutlich wird. Die übrigen Keime wie Enterococcus, St. aureus und Streptococcus nahmen relativ ab.



4.1.3.1. Häufigkeitsverteilung der Bakterien in Einzelfloren (Männer und Frauen im Vergleich)

Die Einzelfloren zeigten in beiden Jahren bei Männern und Frauen ein ähnliches Verteilungsmuster wie die Gesamtfloren.

Coli wurde 1959 signifikant häufiger bei Frauen isoliert ($\chi^2 = 5,46$; $\chi^2 (0,95 ; 1) = 3,84$). 1970 wurde dieser Keim bei Frauen noch auffällig häufiger gefunden. Während Proteus bei Männern und Frauen etwa gleich häufig war, wurden alle anderen Keime in beiden Jahren bei Männern relativ häufiger gefunden.

4.1.4. Mischfloren

In der Häufigkeitsverteilung der Keime in Mischfloren zeigten Coli, Aerobacter und Streptococcen 1970 gegenüber 1959 keine Änderungen ihrer relativen Anteile.

Staph. albus und aureus und Enterococcus nahmen relativ ab. Proteus und Pseudomonas gewannen relativ an Bedeutung, die Zunahme für Pseudomonas war signifikant. ($\chi^2 = 4,75$; $\chi^2 (0,95 ; 1) = 3,84$).

4.1.4.2. Zur Frage typischer Keimkombinationen

Die Tabellen 6 - 13 (s.u.) stellen die absoluten Häufigkeiten der Kombinationen eines Bakterienstammes mit allen anderen für die Jahre 1959 und 1970 zusammen. In diesen Tabellen kommt zum Ausdruck, daß die quantitativ bedeutenden Kombinationen nur drei Bakterienstämme umfassten, nämlich Coli, Enterococcen und Proteus. Darüberhinaus ließ sich feststellen, daß gegenüber 1959 in 1970 es zu einer Konzentration auf diese drei Bakterienstämme kam. Schließlich nahm auch, wie oben belegt, die Gesamtzahl der Kombinationen ab. Einzige Ausnahme war die der Mischfloren, an denen Pseudomonas beteiligt war. Sie nahm um mehr als 10 % zu, wobei die oben beschriebene Konzentration bestätigt wurde.

Auf eine andere Art, nämlich die der Indexbildung kamen wir zu einem identischen Ergebnis. Wir bildeten die Schnittmengen wechselseitiger Keimkombinationen und ordneten sie nach abnehmender Größe in Rangreihen jeweils nach den beiden Jahrgängen und Geschlechtern. Die verschiedenen Rangreihen sind in der Tabelle 14 aufgeführt. Auch hierin zeigte sich, daß die ersten drei Plätze in allen Teilgesamtheiten von den drei Keimen Coli, Enterococcus und Proteus stabil belegt wurden. Aus den Tabellen 6 bis 13 in diesem Abschnitt ging hervor, daß die restlichen absoluten Feldbesetzungen teilweise sehr gering waren. Das drückt sich in unserer Rangmatrix an den größeren Differenzen der Folgeränge aus.

Tabellen 6 bis 13

Zeigen die absoluten Häufigkeiten der Kombinationen eines Bakterienstammes mit allen anderen für die Jahre 1959 und 1970.

Tabelle 6 : Coli

	Entero.	Prot.	Aero.	Pseud.	S.aur.	Strep.	S.alb.	Summe
1959	67	78	19	16	14	7	6	207
1970	38	53	14	24	8	4	5	146

Tabelle 7 : Enterococcus

	Coli	Prot.	Aerobact.	Pseud.	S.aur.	Strep.	S.alb.	Summe
1959	67	38	4	12	16	7	12	156
1970	38	29	5	8	6	7	6	99

Tabelle 8 : Proteus

	Coli.	Entero.	Aero.	Pseud.	S.aur.	Strep.	S.alb.	Summe
1959	78	38	11	14	4	3	0	148
1970	53	29	7	22	4	1	1	117

Tabelle 9 : Aerobacter

	Coli	Entero.	Prot.	Pseud.	S.aur.	Strep.	S.alb.	Summe
1959	19	4	11	4	1	1	1	41
1970	14	4	7	2	4	1	0	33

Tabelle 10 : Pseudomonas

	Coli	Entero.	Prot.	Aerob.	S.aur.	Strep.	S.alb.	Summe
1959	16	12	14	4	3	1	1	51
1970	24	8	22	2	1	0	0	57

Tabelle 11 : Staph. aureus

	Coli	Entero.	Prot.	Aero.	Pseud.	Strep.	S.alb.	Summe
1959	14	16	4	1	3	4	6	48
1970	8	6	4	4	1	0	0	23

Tabelle 12 : Streptococcus

	Coli	Entero.	Prot.	Aero.	Pseud.	S.aur.	S.alb.	Summe
1959	7	7	3	1	1	4	5	28
1970	4	7	1	1	0	3	0	16

Tabelle 13 : Staph. albus

	Coli	Entero.	Prot.	Aero.	Pseud.	S.aur.	Strept.	Summe
1959	6	12	0	1	1	6	5	31
1970	5	6	1	0	0	0	3	15

Tabelle 14: Rangreihe mit abnehmender Häufigkeit für die Beteiligung der einzelnen Erreger an Mischfloren (Schnittmengen wechselnder Keimkombinationen).

Erreger	Gesamt		Männer		Frauen	
	1959	1970	1959	1970	1959	1970
Coli	1	1	1	1	1	1
Enterococc.	2	2	2	2	2,5	2,5
Proteus	3	3	3	3	2,5	2,5
Aerobacter	8	4	8	4,5	4	4,5
Pseudomonas	4	5	4	4,5	5	5,5
Staph.aureus	5	6	5	7,5	9	9
Streptococc.	6	7	6,5	7,5	7	7
Staph.albus	7	8	6,5	6	8	8

4.2. Resistenzverhalten, Antibiotogramm

In beiden Jahrgängen 1959 und 1970 konnten nur Sulfonamide, Furadantin, Tetracyclin und Chloramphenicol vergleichend auf ihre Wirksamkeit gegen die Erreger von Harnwegsinfektionen untersucht werden.¹⁾ Dies geschah entsprechend folgender Hypothese:

Sulfonamide (desgleichen Furadantin, Tetracyclin, Chloramphenicol) haben sich in ihrer Wirksamkeit gegen die Erreger von Harnwegsinfektionen 1970 gegenüber 1959 nicht geändert.

Entsprechend der in 4.1.1. angegebenen Rangfolge der Häufigkeit der Erreger in der Gesamtflora wurden zunächst die Colibakterien auf ihre Empfindlichkeit gegen die in dem jeweiligen Jahr im U-Amt zur Testung verwendeten Antibiotika untersucht. Es folgten dann Proteus, Enterococcus, Pseudomonas, Aerobacter, Staph. aureus und Streptococcus. Staph. albus wurde nicht im Antibiotogramm ausgetestet.

4.2.1. Resistenzverhalten von Coli

Während 1959 62% (N= 311) aller isolierten Colierreger gegen Sulfonamide resistent waren, stieg diese Rate 1970 auf 80 % (N = 88).

Furadantin war 1959 in 44 % (N = 267) unwirksam, 1970 waren 56 % (N = 262) der Colierreger gegen dieses Medikament resistent.

Tétracyclin war in beiden Jahren nahezu unwirksam. Dieses Antibiotikum war 1959 und 1970 jeweils gegen 84 % (N = 225 bzw. 287) aller Coli unwirksam.

1) s.b. auch Kap. 3.2.5.

Die relativ gute Wirksamkeit von Chloramphenicol, 1959 zeigte Coli nur in 40 % (N = 278) Resistenz, verschlechterte sich in 1970 auf 63 % (N = 262). Diese Zunahme der Resistenz von Colibakt. gegen Chloramphenicol um 23 % war hoch signifikant. ($\chi^2 = 8,94$; $\chi^2 (0,99;1) = 6,64$).

Weiterhin wurden 1959 die Penicillin/Streptomycin-Kombination und Novobioc. im Antibiogramm auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Penicillin/Streptomycin war gegen 81 % (N = 66) und Novobioc. gegen 72 % (N = 88) aller isolierten Colibakterien unwirksam im Sinne einer Wachstums-
hemmung.

Die 1970 im Antibiogramm zur Testung verwendeten Chemotherapeutika zeigten bessere Wirkung gegen Coli.

Nal idixinsäure zeigte sich in 33 % (N = 254) aller Testungen als unwirksam, Gentamycin nur in 3,8 % (N = 261).

68 % (N = 265) aller Colibakterien waren gegen Ampicillin und 54 % (N = 185) gegen Cefalosporine resistent. Bei geringer Kennung war Bactrim in 8 von 28 Testungen unwirksam

Die gefundenen Ergebnisse des Resistenzverhaltens von Coli wurden in Abbildung 7 und Tabelle 15 zusammengestellt.

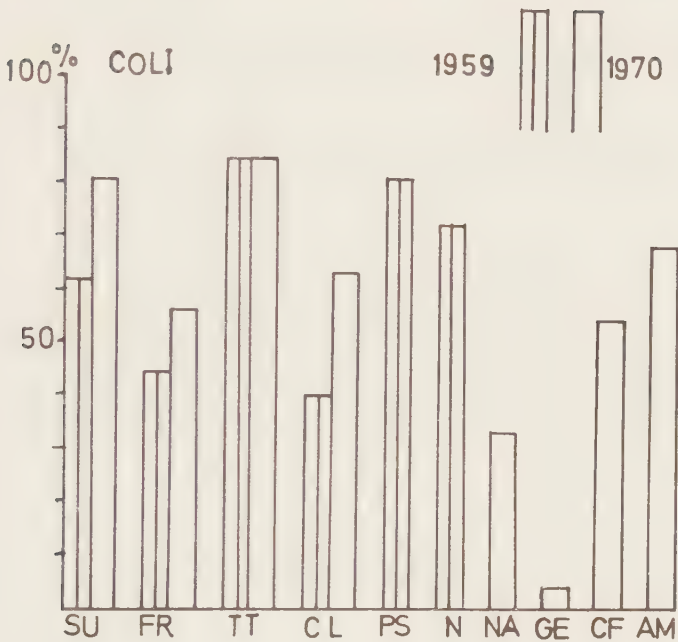
Tabelle 15

Resistenzverhalten von Coli (Häufigkeitstabelle)

Antibiotikum	1959			1970		
	absol.	relat. (%)	N	absol.	relat. (%)	N
SU Sulfon.	192	62	(311)	70	80	(88)
FA Furad.	118	44	(267)	146	56	(262)
TT Tetrac.	188	84	(225)	215	84	(287)
CL Chlorom.	112	40	(278)	165	63	(262)
PS Pen./Strep.	54	81	(66)	-	-	-
N Novobiocin	65	72	(91)	-	-	-
NA Nal id.	-	-	-	84	33	(254)
GE Genta.	-	-	-	10	3,8	(261)
CF Cefal.	-	-	-	99	54	(185)
AM Ampic.	-	-	-	180	68	(265)

Abbildung 7

Resistenzverhalten von Coli



4.2.2. Resistenzverhalten von Proteus

Die Wirksamkeit der Sulfonamide gegen Proteus war in beiden Jahren schlecht. Während 1959 77 % (N = 69) aller Proteus-Keime resistent waren, waren es 1970 89 % (N = 28).

Das Resistenzverhalten von Proteus gegen Furadantin war eher rückläufig. 1959 war Furadantin gegen 94 % (N = 52) und 1970 gegen 82 % (N = 90) der Keime unwirksam.

Tetracyclin war in beiden Jahren gegen *Proteus* nahezu unwirksam. 1959 waren 11 von 11 *Proteus*-Isolierungen resistent, 1970 95 % (N = 85).

Gegen Chloramphenicol erwiesen sich 1959 54 % (N = 63) und 1970 67 % (N = 89) aller *Proteus*-Keime als resistent.

Die Penicillin/Streptomycin-Kombination war in 1959 in 80 % (N = 31) aller Nennungen und Novobiocin in 45 % (N = 58) unwirksam.

Wie 1970 bereits gegen *Coli* zeigte Gentamycin auch gegen *Proteus* eine hervorragende Wirksamkeit. *Coli* war nur in 3,4 % (N = 89) resistent. Auch gegen Nalidixinsäure 40 % (N = 91) und Cefalosporine mit 43 % (N = 63) zeigte *Coli* günstige Resistenzverhältnisse. Dagegen war Ampicillin bei 66 % (N = 96) aller *Proteus*-Isolierungen unwirksam und Bactrim gegen 8 von 12.

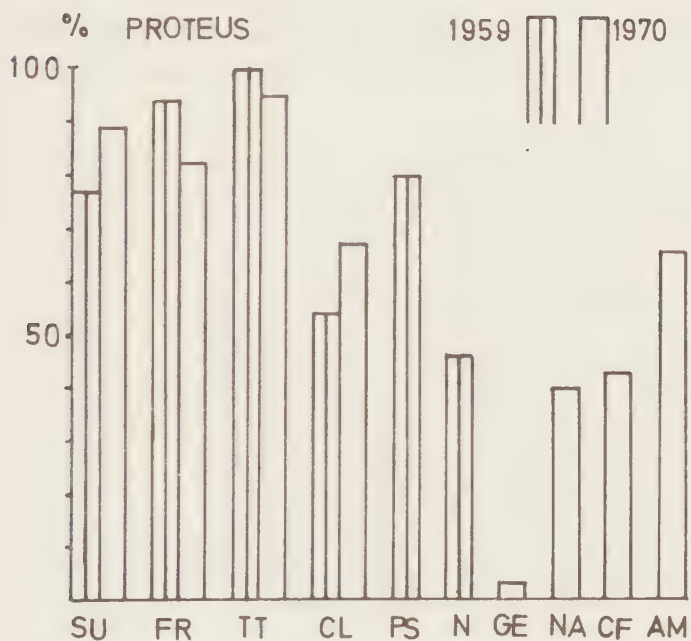
Tabelle 16

Häufigkeitstabelle des Resistenzverhaltens von *Proteus*

Antibiotikum	1959			1970		
	absol.	relat. (%)	N	absol.	relat. (%)	N
SU Sulfon.	53	77	(69)	25	89	(28)
FR Furad.	49	94	(52)	74	82	(90)
TT Tetrac.	11	100	(11)	81	95	(85)
CL Chloram.	34	54	(63)	60	67	(89)
PS Pen/Strep.	25	80	(31)	-	-	-
N Novobiocin	65	45	(58)	-	-	-
GE Gentamycin	-	-	-	3	3,4	(89)
NA Nal id.	-	-	-	36	40	(91)
CF Cefal.	-	-	-	27	43	(63)
AM Ampicillin	-	-	-	63	66	(96)

Abbildung 8

Resistenzverhalten von Proteus



4.2.3. Resistenzverhalten von Enterococcus

Gegen die grampositiven Enterococcen waren Sulfonamide 1959 und 1970 fast unwirksam. Zwar waren 1959 noch 14 % (N = 66) der isolierten Enterococcen empfindlich, 1970 aber waren 36 von 36 resistent gegen Sulfonamide.

Gute Wirksamkeit zeigte in beiden Jahren unverändert Furadantin. 1959 waren lediglich 10 % (N = 50) und 1970 12 % (N = 68) der Enterococcen gegen Furadantin resistent.

Während Tetracyclin 1969 mit 53 % (N = 58) noch verhältnismäßig gut wirksam war, erwies sich dieses Antibiotikum 1970 mit 80 % (N = 74) als nahezu unwirksam.

Chloramphenicol war mit Resistenzquoten 1959 28 % (N = 18) und 1970 40 % (N = 75) recht gut wirksam gegen Enterococcen.

Erythromycin zeigte 1959 gegen 23 % (N = 52) aller Isolierungen schlechte Wirkg. Bei geringen Nennungen erwiesen sich Penicillin, Streptomycin in 7 von 10 Fällen, Penicillin in 9 von 11 Fällen und Ampicillin in 7 von 8 Fällen als verhältnismäßig unwirksam.

1970 zeigte Ampicillin bei 9 % (N = 79) eine gute Wirksamkeit gegen Enterococcen. Auch Bactrim erschien mit einem resistenten Keim bei 11 Testungen gut wirksam. Erythromycin hatte sich in seiner Wirksamkeit bei allerdings geringen Nennungen (N = 11) mit 3 resistenten Keimen (= 27 %) 1970 gegenüber 1959 nicht geändert. Gentamycin mit 44 % (N = 31) und Cefalosporin mit 47 % (N = 36) zeigten etwa identisches Wirkverhalten. Nalidixinsäure war gegen Enterococcen fast unwirksam mit einer Resistenz von 89 % (N = 44). Oxacillin wurde in 14 von 15 Isolierungen als unwirksam getestet.

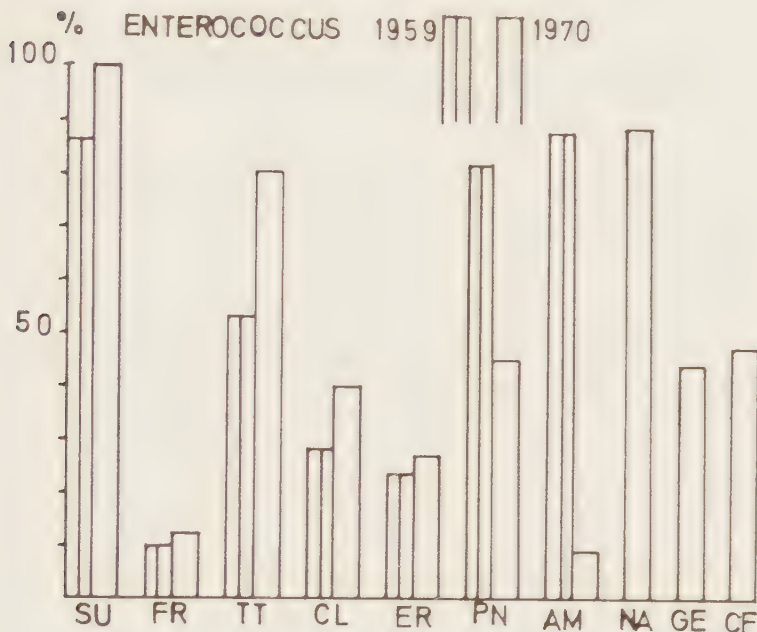
Tabelle 17

Häufigkeitstabelle des Resistenzverhaltens von Enterococcen

Antibiotikum	1959			1970		
	absol.	relat.(%)	N	absol.	relat.(%)	N
SU Sulfon.	57	86	(66)	36	100	(36)
FR Furadantin	5	10	(50)	8	12	(68)
TT Tetracyclin	31	53	(58)	59	80	(74)
CL Chloramphen.	5	28	(18)	30	40	(75)
ER Erythromycin	12	23	(52)	3	27	(11)
PN Penicillin	9	82	(11)	14	45	(31)
AM Ampicillin	7	88	(8)	7	9	(79)
PS Pen./Strep.	7	70	(10)	-	-	-
NA Nal id.	-	-	-	39	89	(44)
GE Gentamycin	-	-	-	28	44	(63)
CF Cefalosporin	-	-	-	17	47	(36)

Abbildung 9

Resistenzverhalten von Enterococcus



4.2.4. Resistenzverhalten von Aerobacter

Sulfonamide waren in beiden Jahren gegen Aerobacter unwirksam. Bei 41 Nennungen waren sie 1959 in 2 Fällen gegen Sulfonamide empfindlich (= 95%), 1970 ergaben alle 21 Testungen Resistenz.

Furadantin war 1959 noch gegen 57% (N = 40) aller Aerobacter wirksam , 1970 nur noch gegen 17% (N = 72). Die Resistenzzunahme von Aerobacter gegen Furadantin um 40% zeigte Signifikanz ($\chi^2 = 3,89$; $\chi^2 (0,95;1) = 3,84$).

Tetracyclin war in beiden Jahren nahezu unwirksam. Weit über 90% aller Aerobacter-Isolierungen erwiesen sich gegen Tetracyclin resistent. (N = 28 bzw. N = 70).

Gegen Chloramphenic. waren diese Erreger 1959 zu 73 % (N = 40) resistent. 1970 stieg die Resistenzrate auf 92 % (N = 74).

Gegen Novobioc. zeigten 1959 4 von 14 Testungen Empfindlichkeit, und gegen Penicillin/Streptomycin war keine der 13 Austestungen empfindlich.

Gentamycin war 1970 in allen 73 Testungen gegen Aerobacter wirksam, alle anderen Antibiotika waren verhältnismäßig schlecht wirksam. Gegen Nalidixinsäure war die Resistenzquote 78 % (N = 72), gegen Cefalosporin 79 % (N = 47) und Ampicillin 92 % (N = 74). Gegen Bactrim waren 8 von 10 Erregern resistent.

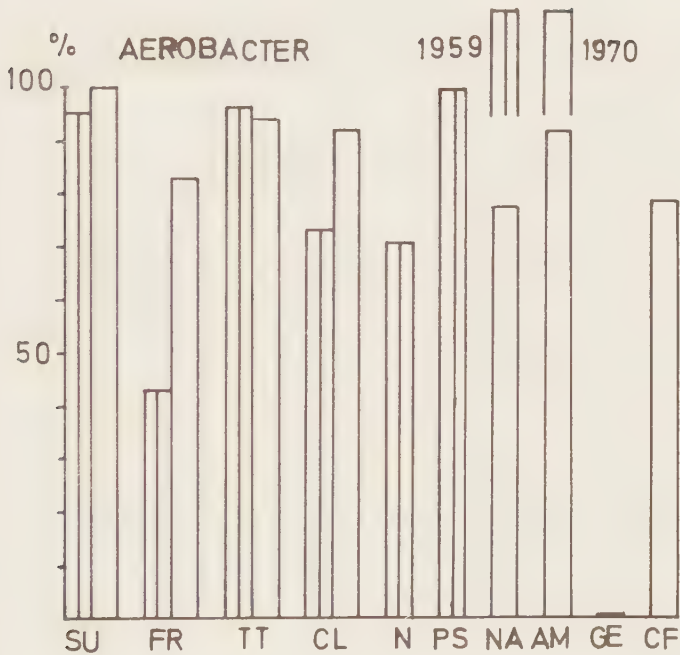
Tabelle 18

Häufigkeitstabelle des Resistenzverhaltens von Aerobacter

Antibiotikum	1959			1970		
	absol.	relat. (%)	N	absol.	relat. (%)	N
SU Sulfonamid	39	95	(41)	21	100	(21)
FR Furadantin	17	43	(40)	60	83	(72)
TT Tetracyclin	27	96	(28)	66	94	(70)
CL Chloramph.	29	73	(40)	68	92	(74)
N Novobiocin	10	71	(14)	-	-	-
PS Pen./Strept	13	100	(13)	-	-	-
NA Nalidixin	-	-	-	56	78	(72)
AM Ampicillin	-	-	-	68	92	(74)
GE Gentamycin	-	-	-	0	0	(73)
CF Cefalosp.	-	-	-	37	79	(47)

Abbildung 10

Resistenzverhalten von Aerobacter



4.2.5. Resistenzverhalten von Pseudomonas

Pseudomonaden waren 1959 in 68 % (N = 41) aller Testungen gegen Sulfonamide resistent, die Resistenz nahm auf 76 % (N = 21) in 1970 zu. Noch ausgeprägter war die Resistenzzunahme gegen Furadantin von 63 % (N = 16) in 1959 auf 93 % (N = 60) in 1970.

Tetracyclin und Chloramphenicol erwiesen sich gegen diesen Erreger als nahezu unwirksam. So waren weit über 80 % aller Pseudomonaden gegen diese Antibiotika resistent.

1959 war Polymyxin B gut wirksam, nur 7 von 36 (= 19 %) Testungen zeigten Resistenz. Dagegen waren 9 von 9 gegen Penicillin/Streptomycin resistent.

Gentamycin wurde 1970 nur in Einzelflora gegen Pseudomonas untersucht und war zu 19 % (N = 59) unwirksam. Nalidixinsäure mit 84 % (N = 55), Ampicillin mit 88 % (N = 64) und Cefalosporin mit 88 % (N = 34) erwiesen sich als wenig wirksam für die Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Pseudomonaden. Bactrim war mit 8 von 11 resistenten Testungen nicht besser wirksam.

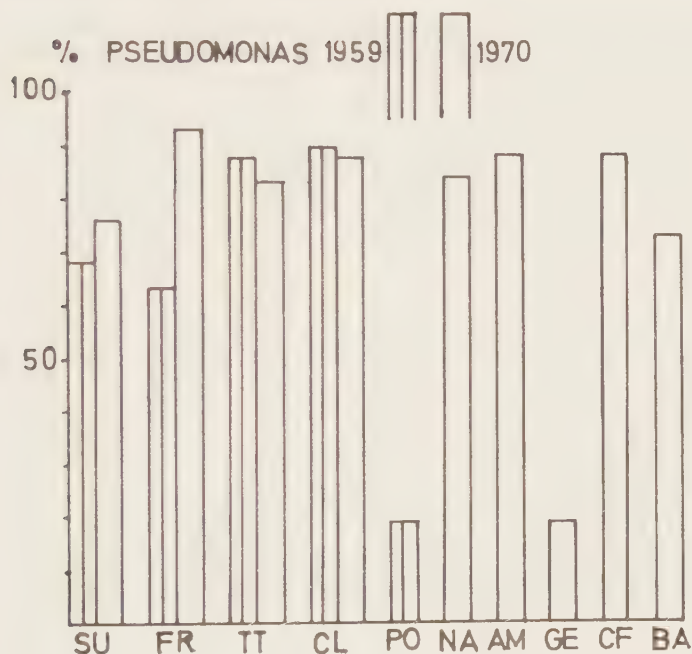
Tabelle 19

Häufigkeitstabelle des Resistenzverhaltens von Pseudomonas

Antibiotikum	1959			1970		
	absol.	relat. (%)	N	absol.	relat. (%)	N
SU Sulfonamid	28	68	(41)	16	76	(21)
FR Furadantin	10	63	(16)	55	93	(60)
TT Tetracyclin	8	88	(9)	49	83	(59)
CL Chloramphen.	35	90	(39)	53	88	(60)
PS Pen/Strept.	9	100	(9)	-	-	-
PO Polymyxin B	7	19	(36)	-	-	-
NA Nalidixin	-	-	-	46	84	(55)
AM Ampicillin	-	-	-	56	88	(64)
GE Gentamycin	-	-	-	11	19	(59)
CF Cefalosporin	-	-	-	30	88	(34)

Abbildung 11

Resistenzverhalten von *Pseudomonas*



4.2.6. Resistenzverhalten von *Staphylococcus aureus*

In beiden Jahren liegen die Nennungen unter 20. So wurde auf Prozentuierung und Vergleich der Jahre 1959 und 1970 verzichtet und nur Tabellen erstellt, die die absoluten Zahlen enthalten.

Tabelle 20

Häufigkeitstabelle des Resistenzverhaltens von Staphylococcus aureus

Antibiotikum	1959		1970	
	Resistenz	N	Resistenz	N
Sulfonamid	7	9	5	7
Furadantin	0	13	0	15
Tetracyclin	7	17	6	11
Chloramphen.	0	1	4	10
Penicillin	3	5	0	3
Ampicillin	1	3	2	8
Erythromycin	2	17	-	-
Pen/Strept.	2	3	-	-
Nalidixin	-	-	1	3
Gentamycin	1	1	1	6
Cefalosporin	-	-	1	5

4.2.7. Resistenzverhalten von Streptococcen

Wie für Staph. aureus wurde wegen zu geringer Nennung für diesen Erreger nur eine tabellarische Übersicht erstellt.

Tabelle 21

Häufigkeitstabelle des Resistenzverhaltens von Streptococcus haemolyticus

Antibiotikum	1959		1970	
	Resistenz	N	Resistenz	N
Sulfonamid	12	16	2	2
Furadantin	1	8	2	7
Tetracyclin	5	15	4	9
Chloramphen.	0	2	3	9
Penicillin	4	5	0	3
Ampicillin	0	2	2	8
Erythromycin	3	13	-	-
Nalidixin	-	-	1	3
Gentamycin	-	-	1	6
Cefalosporin	-	-	1	5

4.2.8. Resistenzverhalten der Gesamtf flora gegen die am häufigsten zur Testung verwandten Chemotherapeutika

Im Jahre 1959 war Furadantin mit 45% (N=446) Wirksamkeit gegen die Gesamtf flora das am besten wirksame Chemotherapeutikum. Auch Chloramphenicol war mit 49% (N=441) noch gegen jeden 2. Keim wirksam. Novobiocin war nur noch in 36% (N=171) aller Testungen wirksam, die Sulfonamide gar nur gegen 31% (N=563). Tetracyclin erwies sich gegen 24% (N=336) und Penicillin/Streptomycin gegen 17% (N=134) als wirksam.

1970 war Gentamycin das am besten wirksame Antibiotikum, es war gegen 90% (N=557) aller Erreger wirksam, es waren also nur 10% der Keime gegen Gentamycin resistent. Mit deutlichem Abstand folgte Nalidixinsäure 50% (N=552) auf Rang 2 . Cefalosporine lagen mit 43,5% (N=357) Wirksamkeit auf Rang 3 , während Chloramphenicol mit 42,5% (N=662) auf Rang 4 folgte. Furadantin, auf Rang 5 , war nur noch gegen 40% (N=575) aller Erreger wirksam. Erst auf Rang 6 lag das als Antibiotikum erster Wahl gepriesene und auch ohne Austestung häufig eingesetzte Ampicillin, das nur noch in 36% (N=594) aller Testungen Wirksamkeit zeigte, also waren 64% aller Keime gegen Ampicillin resistent. Tetracyclin mit 20% (N=601) und Sulfonamide mit 15% (N=217) Wirksamkeit lagen auf Rang 7 und 8 .

Beim Vergleich der in beiden Jahren durchgehend ausgetesteten Chemotherapeutika fällt auf, daß sie in ihrer Wirksamkeit durchgängig abgenommen haben. Diese Abnahme ist für Furadantin hoch signifikant (χ^2 3 7,03 ; $\chi^2(0,99;1) = 6,64$), für Sulfonamide statistisch auffällig.

Der Befund für Sulfonamide gewinnt an Bedeutung, wenn man in Betracht zieht, daß 1959 vom U-Amt noch Nährboden verwandt wurde, der Inhibitoren für Sulfonamide enthielt. So war die Wirksamkeit der Sulfonamide 1959 sicherlich besser als in der Untersuchung gefunden. Die Abnahme der Wirksamkeit in 1970 ist damit deutlicher als oben beschrieben.

Tabelle 22

Rangfolge der Antibiotika in zunehmender schlechterer Wirksamkeit (schlecht-gut wirksam) gegen die Erreger von Harnwegsinfekten. Es wurden nur die Antibiotika erfaßt, die über 100 mal ausgetestet wurden.

Wirksamkeit (relative Häufigkeitsangaben in %)

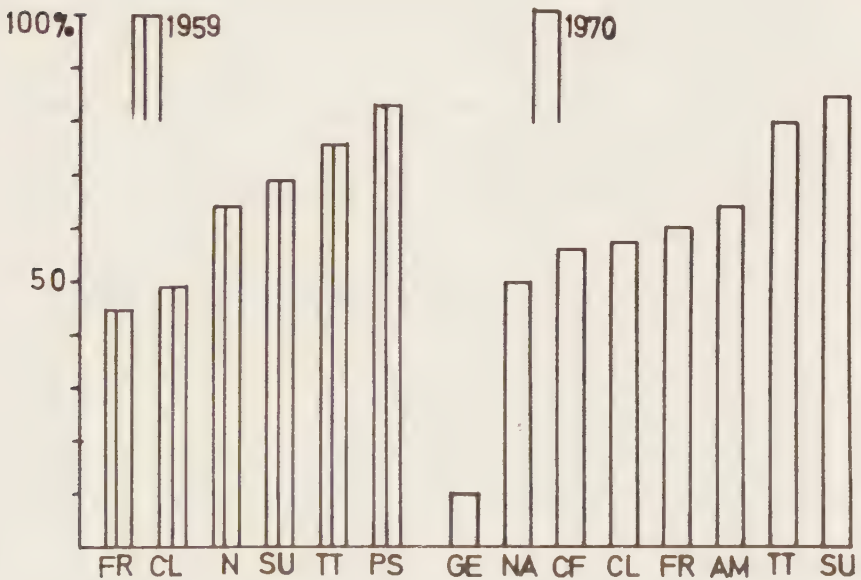
<u>1959</u>				<u>1970</u>		
Rang	Antibiotikum	gut	schlecht	Rang	gut	schlecht
1	Furadantin	55	45	5	40	60
2	Chloramphen.	51	49	4	42,5	57,5
3	Novobiocin	36	64	-	-	-
4	Sulfonamid	31	69	8	15	85
5	Tetracyclin	24	76	7	20	80
6	Pen/Strept.	17	83	-	-	-
-	Gentamycin	-	-	1	90	10
-	Na lidixin	-	-	2	50	50
-	Cefalosporin	-	-	3	43,5	56,5
-	Ampicillin	-	-	6	36	64

Anmerkung:

1959 zeigte die Gesamtfloora gegen Erythromycin in 20 % (N = 82) der Testungen Resistenz, gegen Bactrim lag die Resistenzquote 1970 bei 46 % (N = 72).

Abbildung 12

Resistenzquote (relative Häufigkeit) der Gesamtflora gegen die am häufigsten labormäßig ausgetesteten Antibiotika in den Jahren 1959 und 1970



4.3. Diagnosen

Die Stellung der morphologisch oder pathophysiologisch begründeten klinischen Diagnose bei Vorliegen eines bakteriellen Harnwegsinfektes ist schwierig. In einer prospektiven Untersuchung können vorab exakte Kriterien zur Diagnosebildung definiert werden. Auf diese Weise können Diagnosen zuverlässig und reproduzierbar gestellt werden.

Bei retrospektiven Untersuchungen wie der vorliegenden können gestellte klinische Diagnosen nicht hinterfragt werden. Damit ist nicht möglich, die Fragen nach ihrer Gültigkeit oder

Zuverlässigkeit auch nur annähernd zu beantworten.

Die in dem folgenden Kapitel vorgelegten Ergebnisse können daher nur unter entsprechendem Vorbehalt gesehen werden.

4.3.1. Häufigkeitsverteilung der Diagnosen 1959 und 1970

Die höchste Nennung bei den Diagnosen hatte in beiden Jahren die Prostatitis, die natürlicherweise nur bei Männern diagnostiziert wurde. Die Prostatitis nahm 1970 gegenüber 1959 relativ ab.

Die Cystitis folgte auf Rang 2 in beiden Jahren und nahm 1970 relativ zu.

Auf Rang 3 lag 1959 und 1970 die Cystopyelitis die 1970 relativ abnahm.

Die chronische Pyelonephritis, 1959 und 1970 jeweils auf Rang 4, nahm 1970 relativ zu.

Die Urethritis, 1959 noch auf Rang 8, war 1970 auf Rang 5 und hatte relativ abgenommen.

Harnwegsinfekte mit nicht speziell aus der Urologie stammenden Diagnosen, andere Diagnosen genannt, fanden sich 1959 und 1970 auf Rang 6. Ihre relative Häufigkeit blieb unverändert.

Die akute Pyelonephritis, 1959 auf Rang 5, nahm 1970 hoch signifikant ab. ($\chi^2 = 8,15$; $\chi^2 (0,99;1) = 6,64$) und lag 1970 auf Rang 7.

Operationen waren 1970 nur noch in 3 Fällen Ursache für Harnwegsinfekte, während dies 1959 noch 20 mal der Fall war.

Entzündungen des Nierenparenchyms (akute und chronische Pyelonephritis) nahmen 1970 gegenüber 1959 signifikant ab. ($\chi^2 = 4,94$; $\chi^2 (0,95;1) = 3,84$).

4.3.2. Häufigkeitsverteilung bei Männern und Frauen im Vergleich

1959 waren bei den Diagnosen Urethritis, Cystitis und Cystopyelitis keine wesentlichen Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen Männern und Frauen feststellbar.

Die akute Pyelonephritis trat 1959 bei Frauen relativ häufiger auf. Hoch signifikant häufiger ($\chi^2 = 19,05$; $\chi^2 (0,99;1) = 6,64$) wurde die chronische Pyelonephritis bei Frauen gefunden. Seit 1970 wurden Urethritis und Pyelocystitis bei Frauen relativ häufiger gefunden, während die Cystitis bei Männern häufiger war.

Die akute Cystopyelitis wurde 1970 nur 2 mal ($N = 367$) bei Männern diagnostiziert und bei Frauen 12 mal ($N = 142$). Sie fand sich bei Frauen also relativ häufiger. Wegen zu geringer Feldbesetzung wurde auf den Vier-Felder-Test verzichtet.

Auch 1970 war die chronische Pyelonephritis bei Frauen hoch signifikant häufiger als bei Männern ($\chi^2 = 10,73$; $\chi^2 (0,99;1) = 6,64$).

Die akute Pyelonephritis hat bei Männern von 1959 zu 1970 deutlich abgenommen. Auf eine Signifikanztestung wurde wegen zu geringer Nennung verzichtet.

Die chronische Pyelonephritis hat dagegen 1970 relativ zugenommen.

Auch bei Frauen ist es 1970 zu einer relativen Abnahme der akuten Pyelonephritis gekommen.

Desgleichen hat die chronische Pyelonephritis relativ abgenommen.

Die relative Abnahme der Entzündungen des Nierenparenchyms von 1959 zu 1970 zeigte bei Männern Signifikanz ($\chi^2 = 5,75$;

$\chi^2(0,95;1)=3,84$) während bei Frauen die relative Abnahme nicht signifikant war.

Die geschlechtsbezogenen Diagnosen werden nur der Vollständigkeit halber aufgeführt. Sie beanspruchen keine Repräsentativität für die Verteilung der Diagnosen überhaupt, sondern sie sind verschiedenen Zufallseinflüssen ausgesetzt.

4.3.3. Beziehungen zwischen Diagnose und Erreger

Es konnte nicht nachgewiesen werden, daß bei den genannten Diagnosen bestimmte Erreger besonders häufig zu finden waren. Aus Tabelle 22A ist ersichtlich, dass die Rangfolge der Häufigkeiten der Erreger bezogen auf die Diagnosen der in 4.1.1. angegebenen Rangfolge für die Gesamtflora entspricht. Weiterhin geht aus der Tabelle hervor, daß die relativen Häufigkeiten der einzelnen Erreger für alle Diagnosen nahezu gleich sind.

Tabelle 22A

	Coli abs.(%)	Prot. abs.(%)	Enter. abs.(%)	Pseud. abs.(%)	Aerog. abs.(%)	S.aur. abs.(%)	Strept. abs.(%)
Rang	1	2	3	4	5	6	7
<u>Urethritis</u>							
1959	4(20)	2(10)	4(20)	4(20)	1(5)	4(20)	1(5)
1970	36(32)	24(22)	17(16)	22(20)	5(5)	3(3)	1(1)
<u>Cystitis</u>							
1959	74(37)	43(21)	38(19)	16(8)	14(7)	9(5)	3(1)
1970	69(36)	34(18)	35(18)	25(13)	15(8)	8(4)	2(1)
<u>Cystopyelitis</u>							
1959	62(40)	31(20)	26(17)	6(4)	12(8)	10(6)	4(2)
1970	45(32)	26(19)	22(16)	14(10)	23(16)	6(4)	3(2)
<u>Prostatitis</u>							
1959	100(35)	55(19)	49(17)	31(11)	25(9)	16(6)	11(4)
1970	98(34)	59(20)	45(16)	30(10)	38(13)	14(5)	4(1)
<u>akute Pyelonephritis</u>							
1959	38(38)	21(21)	18(18)	11(11)	3(3)	3(3)	4(4)
1970	11(50)	4(18)	1(5)	2(9)	2(9)	1(5)	1(5)
<u>chron. Pyelonephritis</u>							
1959	47(38)	24(19)	24(19)	10(8)	9(7)	7(6)	4(3)
1970	50(45)	23(21)	12(11)	17(15)	7(6)	3(3)	0

4.4. Klinischer Teil

4.4.1. Häufigkeit der klinisch eingesetzten Chemo- therapeutika 1959 und 1970.

1959 konnte in 287 Fällen der Therapie-Erfolg eines verordneten Chemotherapeutikums verfolgt werden.

1970 wurde der Verlauf einer wesentlich höheren Anzahl von Antibiotika-Applikationen beobachtet (N = 770). Der Wert lag unter anderem deswegen deutlich höher als 1959, weil im Jahre 1970 wesentlich häufiger Antibiotika in Kombinationstherapie gegeben wurden.

Die Tabellen 23 und 24

Zeigen die absoluten und relativen Häufigkeiten der klinisch eingesetzten Chemotherapeutika. Weiterhin geht aus den Tabellen hervor, mit welchem Testergebnis diese Medikamente im Antibiotogramm ausgetestet wurden.

"Schlecht" bedeutet keine Wirksamkeit gegen den betreffenden Erreger.

"Gut" heißt gute Wirksamkeit und

"Keine" heißt, daß keine Testung im Antibiotogramm durchgeführt wurde.

Tabelle 23

<u>1959</u> Antibiotikum	Häufigkeit/		Wirksamkeit im Antibiogramm		
	abs.	rel.%	schlecht	gut	keine
Chloramph.	103	35,6	45	41	17
Sulfonam.	81	28,0	35	37	9
Tetracycl.	29	10,0	9	4	16
Furadantin	27	9,3	3	22	2
Pen/Strep.	24	8,3	14	8	2
Erythromyc.	13	4,5	0	4	9
Inamycin	5	1,7	1	2	2
Nebacitin	3	1,0	1	1	1
Penicillin	2	0,7	0	0	2
Summe	287	100,0	108 (=37,6%)	119 (=41,4%)	60 (=21%)

Tabelle 24

<u>1970</u> Antibiotikum	Häufigkeit/		Wirksamkeit im Antibiogramm		
	abs.	rel.%	schlecht	gut	keine
Ampicillin	246	31,9	134	110	2
Chloramph.	141	18,3	66	75	0
Gentamycin	137	17,7	8	127	2
Furadantin	117	15,2	50	62	5
Bactrim	53	6,9	3	6	44
Nalidixin	27	3,5	4	22	1
Cephalosp.	26	3,4	10	9	7
Tetracyclin	14	1,8	9	4	1
Carbenicillin	5	0,6	0	0	5
Penicillin	4	0,5	0	1	3
Summe	770	100,0	284 (=36,9%)	416 (=54%)	70 (= 9,1%)

4.4.2. Antibiotika-Kombinationen in der Therapie von Harnwegsinfektionen.

Wie aus Tabelle 25 ersichtlich, wurden 1959 relativ selten Kombinationen mit Antibiotika verwandt.

1970 wurden Ampicillin, Gentamycin, Chloramphenicol und Furadantin am häufigsten in Kombinations-Therapie eingesetzt (siehe auch Tabelle 26).

Die Tabellen 25 und 26 zeigen die absoluten Häufigkeiten der Antibiotika-Kombinationen untereinander. Jedes Antibiotikum ist einmal in einer Zeile und das andere Mal in einer Spalte aufgeführt. Die Addition der Nennungen in Zeile und Spalte ergibt die Häufigkeit der Gesamtkombinationen des jeweiligen Antibiotikums. Diese ist in der letzten Spalte "Summe" aufgeführt.

Tabelle 25

Absolute Häufigkeiten der Kombinationen der Antibiotika untereinander für 1959.

Antibiotika	SU	FR	ER	TT	CL	PP	Summe
Sulfonamid	-	1	2	3	10	3	19
Furadantin	-	-	-	3	7	-	11
Erythromyc.	-	-	-	1	3	1	7
Tetracycl.	-	-	-	-	5	3	15
Chloramph.	-	-	-	-	-	7	32
Pen/Strep.	-	-	-	-	-	-	14

Tabelle 26

Absolute Häufigkeiten der Kombinationen der Antibiotika untereinander in 1970.

Antibiotika	SU	FR	AM	TT	CL	GE	CF	BA	CA	Summe
Nalidixinsäure	-	2	7	-	5	7	1	-	1	23
Furadantin	-	-	40	2	20	12	1	1	-	83
Ampicillin	-	-	-	4	42	41	6	13	-	153
Tetracyclin	-	-	-	-	2	3	-	-	-	11
Chloramphen.	-	-	-	-	-	25	1	7	-	102
Gentamycin	-	-	-	-	-	-	7	11	1	107
Cephalospor.	-	-	-	-	-	-	-	3	2	21
Bactrim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	35
Carbenicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
								Summe		538

4.4.3. Therapieerfolg

Der Therapieerfolg wurde dokumentiert durch eine neuerliche Urinkultur im Anschluss an die Behandlung **mit einem** Chemotherapeutikum. Bei der Auswertung wurde zwischen der Therapie mit nur einem Chemotherapeutikum und einer Kombination unterschieden (siehe auch Kap.4.4.2.). Die Tabellen 27-31 geben einen Überblick über den Therapieerfolg gegen den jeweiligen Erreger. Die in Klammern angegebenen Zahlen dokumentieren, wie oft das jeweils therapeutisch eingesetzte Antibiotikum im Antibiogramm gegen den entsprechenden Erreger als nicht wirksam oder gar nicht getestet wurde. Ein "guter Therapieerfolg" lag vor, wenn in der Kontrolle der Erreger nicht mehr nachweisbar war. Dagegen wurde als "schlechter Therapieerfolg" gewertet, wenn der ursprüngliche Erreger weiterhin gefunden wurde.

Die letzten Spalten "Häufigkeiten" einer jeden Tabelle bedeuten: "absol.": Addition aller Werte der jeweiligen Zeile. "rel.I.": prozentualer Anteil der schlecht oder gar nicht im Antibiogramm getesteten Antibiotika vom jeweiligen Thera-

pießerfolg. "rel.II": prozentualer Anteil des jeweiligen Therapieerfolges von der Gesamtzahl der Behandlungen pro Jahr und Keim.

Tabelle 27 : Therapieerfolg gegen Coli

1959

Antibiot.	SU	FR	TT	CL	PP	PS	Häufigkeiten		
Monother.	absol. rel.I II								
gut	11(3)	5(0)	1(1)	10(2)	2(1)	1(1)	30(8)	27	27
schlecht	9(7)	1(0)	2(2)	9(7)	4(3)	3(3)	28(22)	79	25
Komb.Ther.									
gut	4(1)	2(0)	6(3)	6(4)	4(2)	0	22(10)	45	19
schlecht	5(1)	4(0)	4(3)	12(4)	4(3)	4(3)	33(14)	42	29
Summe							113(54)	100	

1970

Antibiot.	FR	CL	AM	GE	CF	BA	Häufigkeiten		
Monother.							absol. rel.I II		
gut	5(0)	5(1)	12(5)	10(0)	1(1)	2(0)	35(7)	20	17
schlecht	1(1)	3(1)	6(3)	0	1(1)	0	11(6)	55	5
Komb.Ther.									
gut	12(2)	25(12)	32(17)	34(0)	6(3)	4(2)	113(36)	32	55
schlecht	9(3)	15(5)	13(9)	5(0)	1(1)	5(4)	48(22)	46	23
						Summe	207(71)	100	

Tabelle 28 : Therapieerfolg gegen Proteus

1959

Antibiot.	SU	FR	TT	CL	PP	PS	Häufigkeiten		
Monother.							absol.	rel.I	II
gut	2(1)	0	0	5(0)	1(1)	3(2)	11(4)	36	24
schlecht	3(2)	0	5(4)	6(5)	1(1)	4(3)	19(15)	79	42
Komb.Ther.									
gut	1(0)	0	0	3(1)	1(0)	1(1)	6(2)	33	13
schlecht	2(1)	2(1)	2(2)	2(1)	1(1)	0	9(6)	67	21
						Summe	45(27)	100	

1970

Antibiot.	FR	CL	AM	GE	CF	BA	Häufigkeiten		
Monother.							absol.	rel.I	II
gut	0	1(0)	7(1)	1(0)	0	0	9(1)	11	10
schlecht	1(1)	4(2)	3(3)	1(0)	0	1(1)	10(7)	70	11
Komb.Ther.									
gut	6(5)	12(5)	12(3)	12(1)	1(1)	3(0)	46(15)	33	49
schlecht	1(1)	6(4)	8(6)	5(0)	4(2)	4(3)	28(16)	57	30
Summe							93(39)	100	

Tabelle 29 : Therapieerfolg gegen Enterococcen

1959

Antibiot.	SU	FR	TT	CL	PP	PS	Häufigkeiten		
Monother.							absol.rel.I II		
gut	0	4(0)	0	4(0)	2(1)	1(0)	11(1)	9	31
schlecht	4(4)	0	0	4(4)	0	0	8(8)	100	22
Komb.Ther.									
gut	2(0)	0	0	3(1)	2(2)	2(1)	9(4)	44	25
schlecht	2(2)	0	0	3(2)	1(1)	2(2)	8(7)	88	22
Summe							36(20)	100	

1970

Antibiot.	FR	CL	AM	GE	BA	Häufigkeiten		
Monother.						absol.rel.I II		
gut	2(0)	3(1)	6(0)	3(1)	0	14(2)	14	19
schlecht	0	2(1)	1(0)	0	0	3(1)	33	4
Komb.Ther.								
gut	3(0)	13(6)	16(2)	9(3)	5(3)	46(14)	30	61
schlecht	2(0)	3(2)	3(1)	2(2)	2(2)	12(7)	58	16
Summe						75(24)	100	

Tabelle 30 : Therapieerfolg gegen Aerobacter

1959

Antibiot.	SU	FR	TT	CL	PP	Häufigkeiten		
Monother.						absol.rel.I II		
gut	2(0)	1(0)	1(1)	2(0)	2(1)	8(2)	25	50
schlecht	0	0	0	1(1)	0	1(1)	100	6
komb.Ther.								
gut	2(2)	1(1)	2(2)	2(2)	0	7(7)	100	44
schlecht	0	0	0	0	0	0	0	0
Summe						16(10)	100	

1970

Antibiot.	FR	CL	AM	GE	CF	Häufigkeiten		
Monother.						absol.rel.I II		
gut	2(1)	1(1)	4(4)	3(0)	0	10(6)	60	22
schlecht	0	0	0	0	1(1)	1(1)	100	2
Komb.Ther.								
gut	3(3)	4(2)	8(6)	7(0)	2(2)	24(13)	54	53
schlecht	2(1)	1(1)	4(3)	2(0)	1(1)	10(6)	60	22
Summe						45(26)	100	

Tabelle 31 : Therapieerfolg gegen *Pseudomonas*
1959

Antibiot.	SU	FR	CL	PP	PS	Häufigkeiten		
Monother.						absol.rel.I II		
gut	3(1)	0	1(0)	1(1)	1(1)	6(3)	50	28
schlecht	0	1(0)	2(2)	0	3(3)	6(5)	83	28
Komb.Th.								
gut	1(0)	0	2(2)	1(1)	0	4(3)	75	19
schlecht	0	1(1)	2(2)	0	2(2)	5(5)	100	25
Summe						21(16)	100	

1970

Antibiot.	FR	CL	AM	GE	BA	Häufigkeiten		
Monother.						absol.rel.I II		
gut	1(1)	0	2(1)	6(0)	0	9(2)	22	17
schlecht	2(1)	1(1)	1(1)	0	1(1)	5(4)	80	9
Komb.Th.								
gut	3(2)	4(3)	7(6)	7(2)	5(1)	26(14)	54	48
schlecht	1(1)	2(1)	4(4)	5(1)	2(1)	14(8)	57	26
Summe						54(28)	100	

Therapieerfolg gegen *Staphylococcus aureus*

Staph.aureus wurde 1959 in 8 Fällen mit Chloramph. behandelt, davon 5x in Kombinationstherapie; letztere war 2x ohne Erfolg. Die Behandlung mit Pen./Streptomycin zeigte, wie aufgrund des Antibiotogramms erwartet in 4 Fällen keinen Erfolg. 1970 wurde gegen *Staph.aureus* mit Furadantin je 1x in Mono- und Kombinationstherapie gut behandelt, mit Chloramphenicol je 1x gut und schlecht, mit Ampicillin in Mono- 1x gut und in Komb.-Therapie 2x gut, mit Gentamycin je 1x gut, mit Bactrim 1x und mit Cefalosporin 2x gut in Kombinationstherapie.

Therapieerfolg gegen *Streptococcus*

Weder 1959 (5x behandelt) noch 1970 (10x) gab es gegen *Streptococcus* einen Therapieversager. Es wurde mit verschiedenen Chemotherapeutika behandelt, obwohl hier Penicillin alleine genügt hätte.

Therapieerfolg 1959 und 1970 im Vergleich

Die Chemotherapie gegen Coli ist von 1959 nach 1970 signifikant erfolgreicher geworden ($\chi^2=4,95$; $\chi^2(0,95;1)=3,84$). Gegen alle anderen Erreger konnten keine signifikanten Verbesserungen oder Verschlechterungen festgestellt werden. Gegen Proteus, Enterococcus und Pseudomonas war die Chemotherapie relativ besser, gegen Aerobacter eher schlechter (s.b. die letzte Spalte "rel.II" der Tabellen 27-31).

Therapieerfolg in Beziehung zum Antibiotogramm

Es fanden sich viele Therapieversager in Monotherapie, insbesondere wenn das Antibiotogramm vorher schlechte Wirksamkeit des betreffenden Medikamentes erbrachte oder gar nicht erst ausgetestet wurde.

Das Gleiche gilt für die Kombinationstherapie, allerdings nicht in so ausgeprägtem Maße (s.b. Spalte "rel.I" Tab.27-31).

Für die Summe aller Medikamente und Stämme ergeben sich die Werte der Tabelle 31a. In ihr sind die absoluten Häufigkeiten der Tabellen 27-31 zusammengefasst.

Die Spalte " %" ergibt sich aus Division der Spalten "neg. Test" durch "Summe".

Aus der Tabelle geht hervor, daß der Therapieerfolg schlecht ist, wenn der Anteil der schlechten oder fehlenden Testungen des Antibiotogramms hoch ist.

Tabelle 31a : Zusammenfassung der Resultate der Tabellen 27-31

1959				1970			
	Summe	neg.Test.	%		Summe	neg.Test.	%
Monotherapie							
gut	66	(18)	27		77	(18)	23
schlecht	62	(51)	82		30	(19)	63
Komb.Therapie							
gut	48	(26)	54		255	(92)	36
schlecht	55	(32)	58		112	(59)	53

5. DISKUSSION UND SCHLUßFOLGERUNGEN

Die in unserem Untersuchungskollektiv gefundenen, erheblich höheren Zahlen an männlichen Patienten mit Harnwegsinfekten in beiden Jahrgängen findet ihren Grund in der Tatsache, daß das Untersuchungsmaterial aus einer urologischen Abteilung stammt. Hier werden in erhöhtem Maße Prostatakranke behandelt (s.b. Tabelle O), die nach Geschlecht und Alter von einem Durchschnittskollektiv abweichen. Insofern erlauben die Zahlenwerte keinen Rückschluß auf die reale Verteilung von Harnwegsinfekten. Im Gegenteil: Harnwegsinfekte, insbesondere mit akuter Symptomatik werden häufig auf inneren und gynäkologischen Abteilungen behandelt.

Ab dem 50. Lebensjahr besteht bei Frauen und Männern ein erhöhtes Risiko an Harnwegsinfekten zu erkranken. Dies kommt auch in Abbildung 1 gut zum Ausdruck.

5.1. Änderungen des Keimspektrums und des Resistenzverhaltens.

E. Coli war in unserer Untersuchung 1959 und 1970 der dominante Keim in Einzel- und Mischflora. Dieser Befund stimmt überein mit den Ergebnissen aller Autoren, die Keimspektren bei Harnwegsinfekten untersuchten (2,7,9,20,33,43,44,46,54,60,74,78,80,98,99,108).

Auffallend war, daß Coli gegen Chloramphenicol eine hochsignifikante Zunahme der Resistenz zeigte. Grothuesmann (37) kam 1963 in einer Verlaufsbeobachtung zu einem entsprechendem Ergebnis.

Während Chloramphenicol u. Furadantin 1959 gegen Coli noch gute Wirksamkeit zeigten, waren 1970 lediglich die neueren Chemotherapeutika, Gentamycin und Nalidixinsäure am besten gegen Coli zu verwendenden Medikamente.

Proteus - 1959 in der Häufigkeit noch auf Rang drei - tauschte unter relativer Zunahme diesen Platz 1970 mit Enterococcus. In einigen Untersuchungen wurden wie bei uns Keime der Proteusgruppe (s.b. Kap. 4.1.1.) als zweithäufigste Keimart gefunden (2,7,20,37,43, 44,74,78), in anderen aber lagen Enterococci auf dem zweiten Rang (33,34,60,80,99,108).

Als gramnegativer Keim muß Proteus mit Aerobacter und Pseudomonas zu den Problemkeimen gezählt werden (94). Wir fanden bei Proteus 1970 für Sulfonamide und Chloramphenicol eine Zunahme der Resistenz. Gegen letzteres Antibiotikum wurde die Resistenzzunahme auch von Grothuesmann (37) und Legler (67) beschrieben. Die 1970 etwas geringeren Werte der Resistenz gegen Furadantin und Tetracyclin lagen in Bereichen, in denen man nicht mehr von einer Wirksamkeit des Chemotherapeutikums oder von einer relevanten Abnahme der Resistenz sprechen kann. Außerdem waren die Fallzahlen 1959 für Tetracyclin sehr gering.

Tabelle 16 zeigt Gentamycin als das gegen Proteus am besten wirksame Antibiotikum. Zu entsprechenden Ergebnissen kamen Klustersky (58), Bischoff (15), Nedden (80) u.a., während Sander's (94) Auffassung, daß Proteus gegen Gentamycin nahezu resistent ist, nicht zugestimmt werden kann. Allerdings fand Pulverer (84) bereits eine Resistenzrate von 40 % von Proteus gegen Gentamycin.

Die gute Wirksamkeit von Gentamycin gegen Proteus oder andere Erreger von Harnwegsinfekten, insbesondere gegen gramnegative (58) darf nicht dazu führen, dieses Antibiotikum als "Mittel der Wahl" anzusehen. Es sind eine Reihe von Nebenwirkungen beschrieben worden (15,33,80,84). Hier sind besonders oto- und nephrotoxische Wirkungen zu nennen. Vor allem bei Einschränkung der Nierenfunktion ist die Indikation für Gentamycin sehr eng zu stellen und entsprechend niedrig zu dosieren.

Die von uns gefundene relative Abnahme von Enterococcen, die bei Krassowsky (60) für Harnwegsinfekte bestätigt wird, kann z. T. mit der guten Empfindlichkeit dieses Erregers gegen Furadantin und Ampicillin in Zusammenhang stehen (vgl. auch Siegel 99). Beide Chemotherapeutika wurden (s.b. Tabelle 24, Kap. 4.4.1.) 1970 und in den vorangegangenen Jahren in erheblichem Maße therapeutisch eingesetzt. Wie Siegel (99) können auch wir feststellen, daß Chloramphenicol eine gute Wirksamkeit gegen Enterococcen hatte. Tetracyclin und Nalidixinsäure ließen gegen diese Erreger keinen therapeutischen Erfolg erwarten.

Auf Pseudomonas, oft als Hospitalkeim bezeichnet, muß besonders sorgfältig geachtet werden. Wir halten seine signifikante Zunahme, die auch Aldag (2), Krassowsky (60) und Siegel (99) fanden, für ein alarmierendes Zeichen, zumal seine schlechte Empfindlichkeit gegen die gebräuchlichen Antibiotika in Rechnung zu stellen ist (67,78,80,87,91,99). Seine schnelle Resistenzentwicklung (99) und die damit zusammenhängende hohe Resistenzrate dürfte der wesentliche Grund für die signifikante Zunahme dieses Erregers sein. Polymyxin B 1959 (37,92) und Gentamycin 1970 (15,32,80,84,92) waren gegen Pseudomonas

noch verhältnismäßig gut wirksam. Alle anderen Chemotherapeutika zeigten **Unwirksamkeiten, die über 80 %** lagen. Im Zusammenhang mit dem Einsatz von Antibiotika und der Resistenzentwicklung kommt der klinischen Hygiene bei Harnwegsinfektionen eine entscheidende Bedeutung zu. Mangelnde Sorgfalt im klinischen Alltag, unsachgemäßes Hantieren mit Instrumenten, zu häufiges Katheterisieren u.a. begünstigen Crossinfektionen und beeinträchtigen alle Bemühungen, Hospitalkeime zu beherrschen (86,91). Ähnliche Schwierigkeiten wie *Pseudomonas* dürfte zunehmend auch *Aerobacter* bereiten (62). Wir fanden für diesen Keim eine signifikante Zunahme. Aldag (2), Gayer (34), Hubmann (45), Krassowsky (60), Lattimer (62), Siegel (99) u.a. bestätigen unsere Einschätzung. In seinem Resistenzverhalten war *Aerobacter* den *Pseudomonaden* ähnlich. Schon 1959 sahen wir bei allen Chemotherapeutika sehr hohe Resistenzraten; nur gegen Furadantin war *Aerobacter* noch gut empfindlich. 1970 lag auch gegen dieses Medikament eine signifikante Resistenzzunahme vor. Die Resistenzrate gegen Chemotherapeutika betrug 1970 80 % und mehr. Einzig Gentamycin konnte noch als sehr gut wirksam bezeichnet werden, was allgemein in der Literatur gegen *Aerobacter* bestätigt wird (15,33,80,84). *Aerobacter* scheint - auch hier möglicherweise ähnlich den *Pseudomonaden* - durch Mutation sehr rasch Resistenzen gegen Chemotherapeutika entwickeln zu können (62).

Staphylococci und *Streptococci* waren bereits 1959 in der Verursachung von Harnwegsinfektionen wenig bedeutsam. 1970 gingen sie zahlenmäßig weiter zurück. Die Abnahme war für *Staph. aureus* und *Streptococcus* sogar signifikant. Einen entsprechenden Trend sahen auch Aldag (2) und Siegel (99). *Staph. albus* nahm

relativ ab. Wir hatten ihm nur geringe klinische Bedeutung als Begleitkeim in Mischfloren beigemessen.

Wie oben erwähnt, nahmen grampositive Erreger - also auch Enterococcen-insgesamt ab. Bedingungen hierfür dürften einerseits die weiterhin gute Empfindlichkeit gegen viele gängige Antibiotika wie Furadantin, Ampicillin, Chloramphenicol und Gentamycin sein. Andererseits werden diese Erreger zahlenmäßig durch die erhebliche Zunahme der gramnegativen Keime in ihrer relativen Bedeutung zurückgedrängt.¹⁾

Im Gegensatz zu Aldag (2), der in einer vergleichenden Studie das gesamte Untersuchungsmaterial des U-Amtes-Charlottenburg 1959 und 1968 auswertete und einen signifikanten Anstieg der Enterococcen feststellte, ergab sich in unserer Untersuchung, die nur Harnwegsinfektionen zum Inhalt hatte, für Enterococcen eine relative Abnahme. Wir interpretieren diesen Befund so, daß Enterococcen bei bakteriologisch untersuchten Urinen häufiger als Kontaminationskeime anzusehen sind. Der von uns gefundene Rückgang wäre also nur scheinbar und durch sorgfältigere Urinabnahme 1970 zu erklären. Die hohe Rate von Enterococcen 1959 kam demnach durch die Art der Uringewinnung zustande. Unsere Interpretation wird weiter dadurch gestützt, daß die Enterococcen auch bei Monoinfekten stark an Bedeutung verloren und 1970 nur noch auf Rang fünf nach den wesentlichen Problemkeimen, Coli, Proteus, Aerobacter und Pseudomonas zu finden waren.

¹⁾ Da das Proteushemmverfahren im U-Amt 1967 eingeführt wurde, muß man für 1959 von höheren Zahlen für Kokken ausgehen als den gefundenen. Somit ist die für 1970 nachgewiesene Abnahme für Kokken höher als gefunden (s.b. Kap.3.2.4.).

Eine besonders differenzierende Argumentation, die unsere Vermutung bestätigt, findet sich auch in der Literatur bei Mössner (74). Er wies aufgrund von Urinproben, die in Operationen aus Nierenbecken entnommen wurden und die er mit Mittelstrahlurinen nach dem Keimspektrum verglich, auf die Bedeutung des Entnahmeortes hin. Coli war in beiden Fällen häufigster Keim. Im Nierenbeckenurin folgten dann nach der Häufigkeit der Isolierungen Proteus und Pseudomonaden. Während Enterococcen seltener aus Nierenurin gezüchtet wurden. Im Mittelstrahlurin fand der Autor Enterococcen nach Coli als zweithäufigste Keimart.

Wichmann (108) erstellte aufgrund eigener Untersuchungen eine Tabelle, aus der man die Keime entnehmen kann, die häufiger bei Kontaminationen gefunden wurden. So waren Keimzahlen um 1000/ml Urin, aber auch meistens noch Werte um 10 000/ml Urin als Kontaminationen zu werten. Besonders häufig wurde Staph. albus in diesen Keimzahlbereichen gefunden. Ähnliches galt für Staph. aureus und Enterococcus. Insgesamt fand der Autor in fast der Hälfte der Fälle Keimzahlen, die als Verunreinigung gewertet werden müssen. Coli, Proteus, Aerobacter und Pseudomonas wurden dieser Untersuchung zufolge meist in Keimzahlbereichen über 100 000/ml Urin gefunden.

5.2. Einzel- und Mischfloren

In der Literatur finden sich uneinheitliche Angaben über das Verhältnis von Einzel- zu Mischfloren. Die Mehrzahl der Autoren gibt allerdings an, daß Mono-

infektionen gegenüber Mischinfektionen zwei- bis vierfach häufiger sind (9,99,108). Mössner (74) wies nach, daß bei Urinproben aus dem Nierenbecken nur in 22,4 % der Fälle eine Mischinfektion vorlag, während er in Mittelstrahlurinen in nahezu 50 % eine Mischflora isolierte. Demzufolge schloß er, daß die Hälfte der gefundenen Mischfloren vorgetäuscht waren.

Wir fanden 1959 ein Verhältnis von 6 Monokulturen zu 5 Mischkulturen, das sich 1970 auf 6 zu 3 zugunsten der Monokulturen änderte. Die Änderung des Verhältnisses erklärt sich aus der hochsignifikanten Abnahme an Mischfloren 1970. Vor allem bei männlichen Patienten fand sich 1970 eine erhebliche Reduktion von Mischfloren. Dementsprechend war andererseits die Zunahme der Einzelfloren gegenüber 1959 signifikant.

Der Rückgang der Mischfloren dürfte im wesentlichen durch eine sorgfältigere Technik der Urinabnahme durch das Pflegepersonal begründet sein. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen berichtete Gayer (34) von einer Zunahme der Mischkulturen in einem Zeitraum von 1956 bis 1964. Auch Pulverer (85) fand von 1952 bis 1970 eine kontinuierliche Zunahme an Mischinfekten. Krassowsky (60) hingegen fand keine Zunahme, ging aber von einem erheblich höheren Anteil an Mischfloren aus.

Die bereits bei der Gesamtflorea gefundene signifikante Zunahme von *Aerobacter* war vor allem eine signifikante Zunahme bei Monoinfektionen. Pseudo-

monas zeigte eine signifikante Zunahme in Mischfloren.

Der Anteil der Mischfloren nahm rapide mit zunehmender Zahl beteiligter Erreger ab (9,108). Mischinfektionen mit mehr als drei Erregern wurden kaum gefunden. Wir werteten diese Befunde in Übereinstimmung mit der Literatur als Kontaminationen.

Wir fanden Mischfloren mit drei verschiedenen Erregern selten. 1959 war dies noch 60 mal der Fall, während 1970 ein Rückgang auf 31 derartige Mischfloren zu verzeichnen war (s.b. Tabelle 4 b in Kap. 4.1.2.).

Wenn auch 1959 bei Männern der Anteil der Mischinfektionen höher war, kann man doch nicht von einem signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen sprechen. 1970 war das Verhältnis der Einzel- zu Mischinfektionen bei Männern und Frauen annähernd gleich. Bauernfeind (9), Gayer (34), Krassowsky (60), Siegel (99) und Wichmann (108) bestätigen unseren Befund.

Zur Frage nach typischen Erregern in Mono- und Mischkulturen können wir anhand unseres Materials wegen der Signifikanz vieler Ergebnisse Stellung nehmen: So muß Coli als typischer Keim bei Monokulturen angesehen werden (vgl. auch Bauernfeind (9)). In einem solchen Fall ist große Aufmerksamkeit geboten, da es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine akute Entzündung handelt (88). Aus diesem Grunde hat möglicherweise auch Krassowsky (60) für Coli keinen Unterschied in Mono- oder Mischkulturen gefunden, da die von ihm untersuchten Urine überwiegend von chronisch-nieren-

kranken Patienten stammten. Hieraus erklärt sich auch die von ihm gefundene hohe Rate an Mischfloren (s.o.).

Proteus kann als charakteristisch für Mischkulturen gelten, wie es auch von Krassowsky (60) bestätigt wurde.

Ähnlich wie Proteus fanden wir Enterococcus vorwiegend in Mischfloren. Der Befund stimmt mit den Angaben von Bauernfeind (9) und Gayer (34) überein.

Pseudomonas verhält sich indifferent gegenüber einer solchen Differenzierung. (s.a. Bauernfeind (9)).

Die oben bereits beschriebene hochsignifikante Zunahme von Aerobacter fand vorwiegend in Monokulturen statt (s.b. Kap. 4.1.3.)

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Krassowsky's Beobachtungen (60), der Aerobacter häufiger in Mischkulturen fand. Hier dürfte die gleiche Begründung gelten, die wir oben für Coli gegeben haben.

Auf Grund dieser Ergebnisse konnte vermutet werden, daß Coli und Aerobacter vorwiegend Erreger von akuten Harnwegsinfektionen sind. Proteus und Pseudomonas und sicherlich auch Enterococcus haben eher als Erreger von chronischen Harnwegsinfektionen zu gelten. Interessant wäre in diesem Zusammenhang die Auswertung getrennter Antibiotogramme um herauszufinden, ob die Erreger in Einzelfloren geringere Resistenzraten aufweisen als solche in Mischfloren.

5.3. Geschlechts- und Altersabhängigkeit.

Die Frage nach geschlechtsspezifischen Keimen konnten wir nur teilweise beantworten. So ließ sich anhand signifikant häufigeren Auftretens wahrscheinlich machen, daß Coli eher typisch für Harnwegsinfekte bei Frauen ist (s.b. Kap. 4.1.1.3.). Damit bestätigen wir die Beobachtungen von Gayer (34) und Krassowsky (60).¹⁾

Bauernfeind (9) fand in monoinfizierten Urinen kranker Frauen Coli hoch signifikant häufiger. Der Autor sieht einen Grund dafür in der kürzeren Urethra der Frau. Dies begünstigt eine ascendierende Infektion. Er weist außerdem daraufhin, daß Coli in einem Kollektiv von harnwegsgesunden Frauen zu 20 % in Vagina und Cervix nachweisbar ist. Bauernfeind (9) wies Proteus, Streptococcus und Staph. albus bei männlichen Patienten häufiger nach, während er für Aerobacter keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern fand. Wir isolierten 1970 Aerobacter signifikant häufiger bei Männern. Staph. aureus und albus sowie Streptococcus wiesen wir fast ausschließlich bei Männern nach. Wegen der zu geringen Feldbesetzungen für diese Erreger bei Frauen verzichteten wir auf Signifikanz-Prüfungen. Abbildung 5 (Kap. 4.1.1.4.) und Tabelle 3 (Kap. 4.1.1.2.) weisen die geringen Nennungen dieser drei Erreger aus.

Wenn es auch in den Altersklassen VI bis VIII (d.h. 60 bis 80 Jahre) zu einer gehäuften Zahl an Harnwegsinfektionen kam, zeigten die Erreger keine Bevorzugung einer bestimmten Altersklasse. Auch Krassowsky kam zu einem entsprechenden Ergebnis.

¹⁾ Wenn wir auch keine Spezifität der Keime für bestimmte Erkrankungen des Urogenitaltraktes nachweisen konnten, so ist die Frage nach krankheitsspezifischen Keimen nicht beantwortet.

5.4. Ursachen der Harnwegsinfekte, klinische Diagnosen.

Ascension über das Hohlraumssystem ist die überwiegende Ursache einer Entzündung der ableitenden Harnwege. Auslösende Momente einer Ascension können sein:

1. Ärzte und Pflegepersonal,
2. die Erkrankten,
3. der postoperative Verlauf (iatrogen-instrumentell),
4. nicht indizierte, falsche Antibiotika-Therapie (iatrogen-medikamentös).

zu 1 : Eine wesentliche Ursache für ascendierende Harnwegsinfektionen ist das Katheterisieren (13,27, 33,42,48,51,60,68,71,82,86,95). Beeson (12) hat eine Arbeit zu diesem Problem überschrieben mit : 'The Case against the Catheter'. Besonders bedeutsam ist das Katheterisieren deshalb, weil es sich sehr oft um ein vermeidbares Problem handelt. Es wird zu oft und nicht unter entsprechenden Bedingungen katheterisiert. Die Indikation zum Legen eines Katheters sollte viel enger gefaßt werden, als dies gemeinhin üblich ist. Andere oft vermeidbare Ursachen für Harnwegsinfekte sind Cross-Infektionen von einem Patienten zum anderen durch Bettwäsche, Krankenkleidung, Nachtgeschirr, Handtücher, Katheter, Cystoskope etc. Dutton (27) hat dies in einer ausführlichen Studie untersucht. An der exemplarischen Darstellung einer Infektionskette zeigt der Autor Ansatzpunkte zur Vermeidung iatrogenen Infektionen.

zu 2 : Harnwegsinfekte werden weiterhin begünstigt durch mechanische Harnentleerungsstörungen. Ursachen mechanischer Störungen des Harnflusses sind vor allem:

Fremdkörper, Stenosen, Strikturen, Tumoren, Verlagerungen, kongenitale Fehlbildungen, Divertikel, aber auch Gravidität.

Funktionelle Ursachen sind Innervationsstörungen von Blase und Urether (5,33,42,88,101).

Häufig finden sich praedisponierende Grundkrankheiten wie Stoffwechselstörungen (Diabetes und Gicht), Leberzirrhose mit Hypokaliämie, Nephrocalcinose, Phenacetinabusus, Corticosteriod-Langzeitbehandlung, chronische Entzündungen im Intestinalbereich (5,33,73,88,100). Weiterhin sind zu nennen chronische Allgemeininfekte, Hochdruck, Hypercalciämie, Sichelzell-Krankheit und Vitamin-A-Mangel (73).

zu 3 : Im Gefolge von Operationen am Uro-Genital-Trakt treten häufig Harnwegsinfektionen auf (33,100).

zu 4 : Schließlich darf nicht übersehen werden, daß unsachgemäße antibiotische und chemotherapeutische Behandlung, wenn nicht unmittelbar, so doch mittelbar, Ursache für Harnwegsinfekte vor allem aber für deren Chronifizierung verantwortlich sein kann (101).

Eine haematogene Verursachung ist im Vergleich zu oben beschriebenen Infektionsweg selten. Möglich ist auch eine ascendierende Infektion entlang dem subepitheliale Bindegewebe des Urethers bis in das Interstitium (33).

Der hohe Anteil an Prostatakranke bei den Harnwegsinfektionen hat - wie oben bereits erwähnt - seine

Ursachen darin, daß diese Patienten vorwiegend in urologischen Abteilungen behandelt werden.

Unsere Eingruppierung der verschiedensten klinischen Diagnosen hält sich an den morphologischen Weg, den ascendierende Harnwegsinfektionen nehmen (33). Sicherlich ist es sinnvoll - z. B. aus Gründen der therapeutischen Konsequenz (s. auch Kap. 5.5.) - zwischen einer Infektion des Hohlraumsystems und einem Befall des Nierenparenchyms zu unterscheiden. Weiterhin muß ein akutes von einem chronischen Geschehen getrennt werden. Dies gilt besonders für die Pyelonephritis. Akute Rezidive von Harnwegsinfektionen des Hohlraumsystems können auf ein in diesem Gebiet bestehendes Grundleiden hinweisen (33). Man sollte allerdings Abstand von bagatellisierenden klinischen Begriffen wie Blasenkatarrh, Reizblase, Pyurie etc. für Infekte in diesem Bereich nehmen, da fast jede "unspezifische" Entzündung der ableitenden Harnwege die Nieren in das Krankheitsgeschehen einbezieht. (33).

Unser Ergebnis, daß die chronische Pyelonephritis - und mit Einschränkung auch die akute Pyelonephritis - in beiden Jahren bei Frauen signifikant häufiger als bei Männern gefunden wurde, kann als Hinweis gewertet werden, daß Frauen hinsichtlich einer Erkrankung des Urogenitaltraktes gefährdeter sind als Männer. Eine Erklärung dafür bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Eine Begründung für die von uns gefundene Abnahme der akuten Pyelonephritis können wir nicht geben. Andererseits fanden wir auch in der Literatur keinen Hinweis

auf eine solche Abnahme der Erkrankung.

5.5. Resistenzlage, Antibiogramm, Therapie-Erfolg.

Die Untersuchung der Resistenzlage von bakteriellen Erregern mit Hilfe des Antibiogrammes ist Voraussetzung für eine gezielte antibiotische und Chemotherapie. Dies wird von keinem Autor infrage gestellt. Allerdings stellte sich heraus, daß 1959 21 % aller Antibiotikaapplikationen ohne vorherige Testungen im Antibiogramm erfolgten. 1970 hielten sich die Kliniker schon eher an diesen wichtigsten Grundsatz der Chemotherapie, und sie verabreichten nur noch in 9 % aller Fälle ohne vorherige Testung.

Naumann (79) wies daraufhin, daß In-vitro-Ergebnisse von Labor zu Labor sehr deutliche Unterschiede aufweisen. Er schickte 4 verschiedene Bakterienstämme an 16 verschiedene Laboratorien und verglich die Ergebnisse routinemäßig ausgeführter Tests. Die Empfindlichkeit der Keime wurde sehr unterschiedlich bewertet. Bei einigen Keimen streute sie zwischen der Maximal-Klassifikation "hochempfindlich" und "resistent". Entsprechend unterschiedlich waren auch die Angaben in der Literatur über die Resistenzlage der Erreger (15,33,34,37,43,49,54,58,62,67,78,80,84,87,91,92,93,99).

Unter diesem Aspekt muß an die bereits 1961 erhobene Forderung nach Zentralisierung und Standardisierung von chemotherapeutischen Labortests erinnert werden.

Andererseits sind der Aussagefähigkeit der Resistenzbestimmung durch das unterschiedliche Resistenzverhalten der Erreger in vitro und in vivo natürliche Grenzen gesetzt (65).

Fuchs (33) weist daraufhin, daß die Empfindlichkeit der häufigsten pathogenen Urinkeime gegenüber den wichtigsten Antibiotika regional und zeitlich oft erhebliche Unterschiede aufweisen. Dies kann klinisch-methodische Ursachen haben, kann Ausdruck einer lokalen oder allgemeinen Resistenzänderung sein, oder es kann auch durch die nicht standardisierten Untersuchungsbedingungen hervorgerufen werden. Man spricht von natürlicher Resistenz gegen ein Medikament, wenn nahezu alle Stämme einer Spezies nicht in das Wirkungsspektrum des betreffenden Medikamentes fallen. Als primär resistent bezeichnet man eine an sich sensible Spezies, wenn bei dieser vor Behandlungsbeginn eine Resistenz festgestellt wird. Eine sekundäre Resistenz liegt vor, wenn sie im Verlaufe einer Behandlung eintritt (7).

Es werden drei mögliche Arten einer Resistenzentwicklung angegeben:

1. Selektion: In einer Population finden sich vor Therapiebeginn einzelne resistente Bakterien, deren Resistenz genetisch fixiert ist. Das Medikament bewirkt durch Abtöten der sensiblen Erreger eine Selektion der Resistenzen, die dann unbehindert überwuchern können (7,37).

2. "Infektiöse Resistenz": Es handelt sich hier um eine von einem Bakterium zum anderen übertragbare Resistenz, ein Mechanismus, der vorwiegend in der

Gruppe der Enterobakterien gefunden wird. Dieser Vorgang wird auch als extrachromosomale, übertragbare Resistenz bezeichnet (80).

3. Resistenz durch Mutation im Verlauf der medikamentösen Therapie : Hier unterscheidet man zwei Typen: Das Vielschrittmuster ("multiple step pattern"), die Resistenz steigt im Laufe der Therapie treppenförmig an, und das Einschrittmuster ("one step pattern"), schon beim ersten Kontakt mit dem Medikament liegt ein hoher Resistenzgrad einer Population vor (7).

Es werden drei biochemische Mechanismen einer Resistenzentwicklung gegen ein Medikament unterschieden (7,69):

1. Das Antibiotikum kann nicht in die Bakterien eindringen. Das gilt besonders für Chloramphenicol und Tetracycline.
2. Es tritt eine Modifikation der Struktur des Aktionszentrums der Bakterien (Ort des Eingreifens des Antibiotikums) auf, also z.B. eine veränderte Reaktion des ribosomalen Apparates der Bakterien. Hier von sind Medikamente betroffen, die die Proteinsynthese hemmen, wie z. B. Aminoglycoside.
3. Es werden von den Bakterien Enzyme gebildet, die die Wirksamkeit der Antibiotika hemmen. Diese Reaktionen können sich mit denen, die in der Klassifikation unter 2. genannt wurden überschneiden. Durch Enzyme, die hydrolisierend wirken, wird die Wirksamkeit bestimmter Penicilline und Cephalosporine gehemmt. Inhibitoren für Gentamycin sind noch nicht bekannt. Trotzdem muß auch hier ein adaptiver Mechanismus der

Bakterien existieren. Die Acetylierung unterstützenden Enzyme hemmen Chloramphenicol und einige Aminoglycoside. Phosphorylierende Enzyme machen besonders einige Aminoglycoside, Streptomycin und Kanamycin unwirksam.

Das Resistenzverhalten der Bakterien wurde mit den signifikanten und statistisch auffälligen Ergebnissen des Kap. 4.1. im wesentlichen schon in Kap. 5.1. diskutiert.

Furadantin - 1959 noch das am besten gegen die Gesamtflora wirksame Chemotherapeutikum (s.b. Kap. 4.2.8.) - sollte nach der signifikanten Abnahme seiner Wirksamkeit nur nach exakter Resistenzbestimmung verabreicht werden.

Auch Chloramphenicol hat sich in seiner Wirksamkeit verschlechtert. Erstaunlich ist die weiterhin grosse Beliebtheit dieses Antibiotikums bei Klinikern, wenn man die nicht zu unterschätzenden Nebenwirkungen (7,33,36,46) berücksichtigt. Immerhin macht Chloramphenicol fast ein Fünftel aller 1970 in diesem Bereich verwendeten Antibiotika aus. Es wurde besonders in Kombination mit Ampicillin und Gentamycin eingesetzt. Eine Kombination aus bakteriostatisch und bakteriocid wirkenden Substanzen sollte aber unbedingt vermieden werden, da derartige Kombinationen häufig antagonistisch wirken (Bartmann in "Antimikrobielle Chemotherapie" S.30/31 (7)).

Sulfonamide wurden 1970 bei Harnwegsinfekten nicht mehr eingesetzt. Die Resistenzraten waren auf über 85% gestiegen, diese Quote war die höchste bei allen Chemotherapeutika.

Ähnliches galt für Tetracyclin, das nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt wurde.

Das bei Klinikern beliebteste Antibiotikum war 1970 Ampicillin, obwohl die von uns gefundenen Resistenzverhältnisse eine derartige Beliebtheit nicht rechtfertigen. Möglicherweise spielen allerdings die geringere Gefahr schwerer Nebenwirkungen gegenüber anderen besser wirksamen Chemotherapeutika eine Rolle.

Zu Gentamycin wurde schon in Kap. 5.1. Stellung genommen. 1970 zeigte es eine hervorragende Wirksamkeit gegen eine Gesamtflora. Hier sind sicher heute auch schon Einschränkungen zu machen. In der Literatur finden sich teilweise bereits Hinweise darauf (84,94).

Nalidixinsäure und Cephalosporine zeigten 1970 noch gute Wirksamkeit gegen die meisten Bakterien von Harnwegsinfektionen. Die Kliniker waren allerdings zurückhaltend im Einsatz dieser Chemotherapeutika.

Bactrim erfreute sich 1970 bereits größerer Beliebtheit, ohne daß es im Antibiogramm ausgetestet wurde.

Bei Vorliegen eines positiven Urinbefundes stellt sich die Frage nach dem therapeutischen Vorgehen. Es ist der Ort des klinischen Keimbefalles festzustellen, also der Frage nachzugehen, ob es sich um einen Befall des Hohlraumsystems der ableitenden Harnwege handelt oder ob das Nierenparenchym betroffen ist. Gleichzeitig muß sich der Behandelnde darüber Klarheit verschaffen, ob es sich um eine akute Entzündung, ein akutes Rezidiv oder eine chronische Entzündung handelt. Schließlich sollten Alter und Geschlecht der Erkrankten die Art des therapeutischen Vorgehens beeinflussen. Erst dann ist über eine definitive Therapie zu entscheiden. Bei Einsatz von Chemotherapeutika muß die Gruppe ge-

wählt werden, die die größten Aussichten auf Erfolg verspricht. In der Regel wird entsprechend dem Antibiogramm das einzusetzende Medikament gewählt.

Häufig vertreten Kliniker die Ansicht, daß sie sich bei jedem Harnwegsinfekt so zu verhalten hätten, als handele es sich um eine akute Pyelonephritis. Dies wird von vielen Autoren zurückhaltend beurteilt. Besonders Truss (103) setzte sich mit dem unkritischen Einsatz von Antibiotika bei Harnwegsinfekten auseinander. Seiner Meinung nach verlangt der akute Harnwegsinfekt nicht nach sofortiger Antibiotika-Therapie. Initial sollte mit Bettruhe, Wärme, gesteigerter Trinkmenge, Spasmolytika und Sulfonamiden behandelt werden. Wenn nach 14 Tagen kein therapeutischer Erfolg zu verzeichnen ist, soll eine gezielte Antibiotika-Therapie begonnen werden. Wie auch Möller (73) und Naumann (77) maß er der körpereigenen Abwehr große Bedeutung bei.

Vielfach wird angegeben (25,39,96,102), eine genügend hohe Konzentration der harnpflichtigen Chemotherapeutika im Urin sei ausreichend für die Behandlung von Harnwegsinfekten, auch bei bestehender Pyelonephritis. Dies widerlegt Naumann (78) in einer experimentellen Untersuchung. So müsse bei bakteriellem Befall des Parenchyms die minimale oder eine sie überschreitende Hemmkonzentration für das Chemotherapeutikum im Plasma erreicht werden. Er fand in der Extrazellular-Flüssigkeit der gesunden Niere eine höhere Konzentration des Antibiotikums als im entzündeten Gebiet. Das bedeutet, daß die tubuläre Reabsorption bzw. Rediffusion der Chemotherapeutika und mit ihr auch die therapeutische Wirksamkeit im pyelonephritis-veränderten Gebiet der Niere deutlich geringer ist als im gesunden Anteil.

Lattimer (63) bestätigt diese Ergebnisse mit radioaktiv-markiertem Tetracyclin.

Es ist also zwischen einer Entzündung des Nierenparenchyms und des Hohlraumsystems der ableitenden Harnwege zu unterscheiden, wie wir das in Kap. 5.4. bereits forderten. Dies muß entsprechende Konsequenzen für die Wahl des Chemotherapeutikums haben.

Bei Befall des Hohlraumsystems - insbesondere zur Vermeidung von ascendierenden Infektionen - wird man Chemotherapeutika wählen, die eine genügend hohe Wirkstoffkonzentration im Urin garantieren (1,7,33,83,99). Nitrofurantoin, das seine Wirkung ausschließlich im Urin entfaltet (38,76,78), hatte hier sein bevorzugtes Anwendungsgebiet. Heute muß diese Einschätzung allerdings vorsichtiger beurteilt werden (s.o.), Furadantin eigne sich als Basis und Langzeittherapeutikum (7, 33,59,73,99).

Liegt dagegen eine Erkrankung des Nierenparenchyms vor, spielt die Höhe des Wirkstoffspiegels im Urin nur eine untergeordnete Rolle. Entscheidend ist der antibakterielle Wirkstoffspiegel im entzündeten Gebiet, d.h. im interstitiellen Gewebe. Hierfür kann eine entsprechend hohe Konzentration im Plasma und in der Extrazellulärflüssigkeit Maßstab sein (46,73,78). Naumann (77) warnt vor einer Überbewertung der im Urin erreichten Wirkstoffspiegel. Damit sind zwar Befundbesserungen bis hin zum erregerefreien Urin zu erreichen; der eigentliche infektiöse Herd im Nierenparenchym dagegen bleibt unbeeinflusst.

Zur Frage der Harndesinfizientien bezieht Schmiedt (97) eine kritische Position. Er sieht die übliche Praxis,

die möglicherweise unter anderem durch die Pharma-Industrie beeinflusst ist, Harnwegsinfekte mit Desinfizientien zu behandeln als Kunstfehler an. Ähnlich äußern sich Alken (3) und Zapp (110). In einem klinischen Versuch mit Arctuvan^R und Buccosperin^R hat Schmiedt (97) die Wirkungslosigkeit derartiger Substanzen nachgewiesen. Wenn Patienten nach Applikation dieser Medikamente subjektiv Besserung der Beschwerden verspüren, liegt das nicht an dem eigentlichen Wirkstoff sondern an der Beimengung von Analgetika. Der Verfasser warnt davor, Harnwegsinfekte mit Harn desinfizientien zu behandeln, da sich aus anfänglich banalen Cystitiden infolge eines vesico-urethralen Refluxes chronische Pyelonephritiden entwickeln können, ohne daß klinisch überhaupt Symptome in Erscheinung treten. Er weist zusätzlich daraufhin, daß Sulfonamidbehandlung und die Gabe von Hexamethylentetramin-Präparaten oder nutzlosen urologischen Tees gefährlich sein kann, "da zwischen beiden Stoffgruppen Inkompabilität besteht, die zum akuten Nierenversagen führen kann" (97).

Naumann (77) betont, daß nicht wenige Infektionen überhaupt ohne oder ohne optimale Chemotherapie abheilen. Dies wird "leicht in unkritischer (klinischer oder kommerzieller) Bewertung zugunsten eines de facto unwirksamen Präparates interpretiert" (77).

Bei der Indikation zur Chemotherapie unterscheidet Truss (103) zwei Gruppen von Erkrankten. Zu der ersten Gruppe, die in jedem Fall behandelt werden muß, zählt er junge Menschen und Schwangere. In der zweiten Gruppe, hierunter faßt er besonders ältere Patienten, hält er eine Therapie mit Antibiotika im Falle eines akuten, beschwerdenbereitenden Rezidivs für notwendig.

Entschließt man sich, Chemotherapeutika einzusetzen, darf dies nur gezielt entsprechend dem Antibiotogramm geschehen. Diese Forderung wird unten noch ausführlich diskutiert werden. Um bei akuter Symptomatik keine Zeit durch das Warten auf das Antibiotogramm zu verlieren, wird meist empfohlen, Chemotherapeutika zu verwenden, die allgemein günstige Empfindlichkeitsverhältnisse aufweisen (33, 38) und auch bei eingeschränkter Nierenfunktion gegeben werden dürfen. Besonders Ampicillin, Carbenicillin, Cephalosporin und auch Chloramphenicol wurden genannt. Eine kritische Einschätzung vor allem hinsichtlich des Ampicillins und Chloramphenicols haben wir bereits oben teilweise gegeben. Weiter unten werden wir nochmals dazu Stellung nehmen.

Bei Vorliegen des Antibiotogramms wird eine 2 bis 6-wöchige Initialtherapie von wirksamer Serum- und Gewebekonzentration empfohlen (7, 33, 36). Ist also die zur Bakterizidie oder Bakteriostase des Erregers benötigte Wirkstoffkonzentration niedriger als die in vivo am Ort der gewünschten Wirkung erreichbare, so ist das Antibiotikum als therapeutisch brauchbar anzusehen (77, 78) .

Zur Basis- oder Langzeittherapie sind nur Chemotherapeutika von wirksamer Urinkonzentration zu verwenden.

Vergleicht man die Resultate der Antibiotogramme mit den Therapieerfolgen, findet man trotz unterschiedlicher Stringenz der Methoden eine eindeutige Übereinstimmung von Labor- und Klinikergebnissen.

In allen Tabellen des Kapitels 4.4.3. wird eindrucksvoll bestätigt, daß Chemotherapie ohne Austestung der Empfindlichkeitsverhältnisse der Keime im Antibiotogramm in erheblichem Maße Therapieversager mit sich bringt. Der Einsatz von Chemotherapeutika ohne vorherige Empfindlichkeitstestung muß als Kunstfehler angesehen werden. Im Hinblick auf die Tatsachen, daß nahezu alle

Chemotherapeutika toxische Nebenwirkungen haben und zudem teuer sind, ist ein derartiges therapeutisches Vorgehen unverantwortlich.

Aus den Tabellen 27-31 und vor allem aus Tabelle 31a geht hervor, daß bei ungünstigen Empfindlichkeitsverhältnissen oder fehlender Testung im Antibiogramm die Zahl der Therapieversager bei Monotherapie besonders hoch ist. Aber auch bei Kombinationstherapie ist der Erfolg eindeutig schlechter.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse stimmt die für 1970 beobachtete starke Zunahme der Kombinationstherapie nachdenklich. Es bleibt zu hoffen, daß die Verfügbarkeit übersehr viele Antibiotika nicht dazu verführt, auf das Antibiogramm zu verzichten und anstelle davon eine Antibiotikakombination anzusetzen. Problematisch ist dies auch deshalb, weil beispielsweise 62 % aller Ampicillinverordnungen in Kombination vorgenommen wurden. Im Antibiogramm zeigten aber 64 % aller Keime Resistenz gegen Ampicillin (vergl. 4.2.8.).

Trotz der erheblichen Zunahme der Kombinationstherapie wurde 1970 im wesentlichen nicht wirksamer therapiert als 1959; gegen *Aerobacter* eher schlechter.

Die vermeintlich bessere Wirksamkeit einer kombinierten Antibiotikatherapie hatte 1970 lediglich im Falle von *Coli* einen nachweisbaren Erfolg. *Coli*-Harnwegsinfektionen wurden 1970 signifikant besser therapiert (vergl. 4.4.3.) .

Bei einer Verbreiterung der Datenbasis könnten weitergehende Vergleiche zwischen Antibiogramm und klinischem Therapieerfolg angestellt werden.

5.6. Sind neue Antibiotika notwendig ?

Der therapeutische Stellenwert neuer Antibiotika und seine Auswirkungen auf das Keimspektrum werden in der Literatur meist ausweichend oder indirekt behandelt. Einige Autoren, die sich kritisch mit der gängigen Verordnung von Antibiotika auseinandersetzen, fordern einen überlegteren Einsatz derart kostspieliger Medikamente gerade im Hinblick auf die unterschiedliche Resistenzentwicklung besonders der gramnegativen Keime. Sie weisen daraufhin, daß dieses Verhalten der Keime - auch bei kritischer Würdigung positiver Urinbefunde - durchaus institutionelle und regionale Ursachen haben kann (26, 33, 38, 45, 65, 77, 99, 103).

Vielfach wird gründliche und hygienisch einwandfreie Arbeit im Vorfeld der Harnwegsinfektionen gefordert. Hierzu bringt Krassowsky (60) eine eindrucksvolle Aufzählung wirksamer Maßnahmen.

Blinde Vertrauen auf die im Hintergrund zur Verfügung stehenden Antibiotika darf nicht zu nachlässiger Arbeitsweise des ärztlichen und pflegerischen Personals führen (12,13, 14, 51, 57, 68). Wir haben uns mit diesem Problem im vorangegangenen Kapitel bereits auseinandergesetzt und verweisen in diesem Zusammenhang nochmals auf Kapitel 4.4.3.

Pyrah (86) weist daraufhin, daß gramnegative Keime besonders *Pseudomonas* verantwortlich sind für Infektionen auf urologischen Stationen. Auch er empfiehlt aus diesem Grund sorgfältiges hygienisches Arbeiten des Personals.

Aus den Problemen mit gramnegativen Keimen wird häufig (2, 60) die Forderung nach neuen Antibiotika gestellt. Vielleicht ist dieses Problem durch die Ent-

wicklung und Einführung von Gentamycin, Carbenicillin, Tobramycin und Amikacin aufgeschoben (8, 73, 78, 80, 81, 86). Wahrscheinlich ergeben sich aber bei unangemessener und nicht indizierter therapeutischer Anwendung auch der neuen Antibiotika die alten therapeutischen Probleme in absehbarer Zeit auf höherer Ebene.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe elektronischer Datenverarbeitung wurden die Daten von 486 an Harnwegsinfekten erkrankten Patienten einer Urologischen Universitätsklinik im Jahre 1959 verglichen mit denen von 436 Patienten im Jahre 1970. Es wurden 557 positive bakteriologische Urinbefunde 1959 und 570 im Jahre 1970 ausgewertet. Die Änderung des Keimspektrums und des Resistenzverhaltens der Bakterien wurden untersucht. Die Ergebnisse wurden nach Möglichkeit mit Hilfe^{des} Chi-Quadrat-Tests gesichert. Anhand des Verlaufs der Unterschiede in der Rangfolge der häufigsten Keime wurde der Frage nach einer Veränderung des Keimspektrums und des Resistenzverhaltens nachgegangen. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit der gängigsten Chemotherapeutika versucht einzuschätzen, wenn möglich zu vergleichen.

Es ergaben sich folgende Resultate:

1. Coli war der dominante Keim bei Harnwegsinfektionen. Proteus und Enterococcus waren gemessen an ihrer Häufigkeit von gleicher Bedeutung. Pseudomonas und Aerobacter gewannen signifikant an Bedeutung. Staph. aureus und Streptococcus nahmen signifikant ab.
2. Als wesentliche Problemkeime müssen Proteus, Aerobacter und Pseudomonas angesehen werden. Dies gilt für Proteus wegen der geringgradigen Empfindlichkeit gegen die gängigen Antibiotika und wegen seines signifikant häufigeren Auftretens in Mischfloren, während Aerobacter und Pseudomonas auf Grund ihrer signifikanten Zunahme und ihrer schlechten Beeinflussbarkeit durch Chemotherapie als problematisch angesehen werden.

3. Mono- hatten gegenüber Mischkulturen bereits 1959 ein deutliches Übergewicht. 1970 verschob sich dieses Übergewicht weiter zugunsten der Monokulturen. Diese Verschiebung zeigte Signifikanz.
4. Coli und Aerobacter wurden signifikant häufiger in Monokulturen gefunden; Proteus und Enterococcus lagen signifikant häufiger in Mischkulturen vor.
5. Die akute und chronische Pyelonephritis fand sich im vorliegenden Material signifikant häufiger bei Frauen. Coli wurden bei an Harnwegsinfekten erkrankten Frauen signifikant häufiger gefunden.
6. Furadantin und Chloramphenicol verloren ihre Ränge eins und zwei als bestwirksame Chemotherapeutika 1959 und lagen 1970 auf Rang fünf und vier. Gentamycin, Nalidixinsäure und Cefalosporine nahmen 1970 die Ränge eins bis drei ein. Ampicillin mußte bereits als wenig wirksam angesehen werden.
7. Das vorliegende Material ergab, daß 1970 nicht wesentlich wirkungsvoller therapiert wurde als 1959. Deutlich war die Zunahme von Kombinationen gängiger Chemotherapeutika, teils in völlig unsinnigen Kombinationen.
8. Wenn das Antibiotogramm schlechte Wirksamkeit des betreffenden Medikaments erbrachte oder dieses gar nicht getestet wurde, fanden sich bei Monotherapie sehr viele Therapieversager. Gleiches gilt für die Kombinationstherapie, allerdings nicht in so ausgeprägtem Maße.
9. Die Ursache für die weite Verbreitung der Harnwegsinfektionen und ihre unbefriedigenden Behandlungsmöglichkeiten wurden diskutiert.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAM, D., W. MARGET: Die Rolle des Wirts bei klinischer Wirkung der antibakteriellen Chemotherapie.
Med.Klin. 66 (1971), 344
2. ALDAG, U.: Qualitative Veränderung des bakteriologischen Spektrums. Eine Vergleichsstudie der Jahre 1959 und 1968 gemessen am Einsendegut eines Medizinaluntersuchungsamtes.
Dissertationsschrift Berlin, F.U. v. 1972
3. ALKEN, C.E.: Die unspezifische Entzündung in der Urologie.

Urologe I (1962), 2
4. ALLERBECK, K.: Datenverarbeitung in der empirischen Sozialforschung.
Stuttgart: Teubner 1972
5. BAILEY, H.: Die chirurgische Krankenuntersuchung.
Leipzig: Barth 1967
6. BARTEL, H.: Statistik I und II.
Stuttgart: Fischer 1971
7. BARTMANN, K.: Antimikrobielle Chemotherapie.
Berlin: Springer 1974
8. BAUER, K.: Erfahrungen mit einem neuen Chemotherapeutikum bei Harnwegsinfektionen.
Der Urologe A 9 (1970), 223
9. BAUERNFEIND, A., S. HAUPT: Erregerspektrum bei Bakteriurien männlicher und weiblicher erwachsener Patienten.
Der Urologe A 11 (1972), 90
10. BEGUE, P., G. LASFARGUES: L'intérêt de la bactériurie quantitative dans l'examen bactériologique des urines.
La nouvelle Presse médicale 1 (1972), 1362

11. BELLER, J.: Therapie der Infektionskrankheiten und akuter Infekte. Bericht auf der 22. Dt. Therapiewoche Karlsruhe vom 29.8.-5.9.1970. Med. Welt I (1971), 342
12. BEESON, P.B.: The Case against the Catheter. The Amer. J. of Med. 24 (1958), 1
13. BEESON, P.B., L.B. GUSE: Observation on Reliability and Safety of Bladder Catheterization for Bacterologic Study of Urine. New Engl. J. of Med. 255 (1956), 474
14. BEESON, P.B.: Factors in Pathogenesis of Pyelonephritis. Yale J. Biol. Med. 28 (1955), 81
15. BISCHOFF, P.: Resistenzprüfung von Antibiotika unter besonderer Berücksichtigung des Gentamycin. M.M.W. 113 (1971), 353
16. BLEKER, J.: Die Geschichte der Nierenkrankheiten. Mannheim 1972
17. BÖHLCK, I., G. LOCKERT: Beitrag zur Frage der quantitativen Urindiagnostik. Med. Welt I (1971), 985
18. BÖHNE, C.: Früherkennung von Harnwegsinfekten durch Nitritnachweis mit Harnteststreifen. Med. Klin. 64 (1969), Nr. 19, 887
19. BRANDIS, H.: Die experimentelle Übertragung von Arzneimittelresistenz unter Bakterienstämmen. Klin. Wchschr. I (1965), 5
20. BREITFELLNER, G.: Zur optimalen und effektiven Auswertung bakteriologischer Harnbefunde. Der Urologe A 9 (1970), 287
21. BRÜHL, P., W. STRAUBE, M. BRESSEL: Problemdiagnose "Harnwegsinfekt". Der Urologe 8 (1969), 333

22. BRYER, M.: The Chemotherapy of Bacterial Infections
Refractory to the Antibiotics.
Amer. J. of Med. 18 (1955), 785
23. CAMPBELL, R.C.: Statistische Methoden für Biologie und
Medizin.
Stuttgart: Thieme 1971
24. CLAUS, G., H. EBNER: Grundlagen der Statistik.
Frankfurt 1972
25. COCKETT, A.T.K., R.S. MOORE, A.P. ROBERTS: Pyelonephritis,
Forschungsergebnisse 1966.
Stuttgart: Thieme 1967, 45
26. CRONE-MÜNZEBOCK, A.: Antibiotikatherapie in Theorie und
Praxis.
Med. Klin. 53 (1958), 453
27. DUTTON, A.A.C., M. RALSTON: Urinary Tract Infektion in a
Male Urological Ward.
The Lancet I (1957), 115
28. EDEL, H.: Doxycyclin bei Niereninsuffizienz. Vortrag
vor dem 6. Internationalen Chemotherapie-
Kongress in Tokio, August 1966.
Karlsruhe: Pfizer 1969
29. FEHRMANN, S.: Betrachtung zur Biologie und Interpretation
des Wirkungsmechanismus der Antibiotika.
Der Dt. Apotheker 21 (1969), 1
30. FINLAND, M., W. F. JONES Jr., M.W. BARNES: Occurrence of
serious Bacterial Infections since
Introduction of antibacterial Agents.
J.A.M.A. 18 (1959), 2188
31. FINLAND, M.: Bacterial Infections.
Berlin - New York: Springer 1971
32. FRIEDRICH, J.: Methoden empirischer Sozialforschung.
Reinbek 1973

33. FUCHS, T.: Pyelonephritis Diagnostik und Therapie.
Mannheim 1966
34. GAYER, J., W. WUNDT, H.-U. HAUG: Resistenzentwicklung
häufiger Erreger von Harnwegsinfektionen
gegen Antibiotika und Chemotherapeutika
von 1956 - 1965.
Med. Welt I (1966), 617
35. GENSTER, H.G., O.E. KNUTH, P.O. MADSEN: Harnwegsinfektionen nach transurethraler Prostatektomie.
Der Urologe A 9 (1970), 26
36. GREUER, W.: Taschenbuch der Antibiotikatherapie.
München 1971
37. GROTHUESMANN, H.-G.: Die Resistenzentwicklung pathogener
Urinkeime gegen die gebräuchlichsten Antibiotika.
Die Therapiewoche 14 (1964), 323
38. HASCHEK, H.: Langzeittherapie bei chronischen Entzündungen des Urogenitalsystems.
Der Urologe 2 (1963), 20
39. HASCHEK, H.: Vortrag Norddtsch. Urolog. Tag.
Göttingen 1967
40. HEIDLAND, A., J. BRUNNBERG, H. HENNEMANN, A. RÖCKEL: Differentialdiagnostische Aspekte bei Pyelo- und Glomerulonephritis.
Med. Welt I (1970), 933
41. HENZE, B.: Bakteriologische Urindiagnostik.
Der Urologe 8 (1969), 10
42. HERTEL, H., P. BAILER: Blasenkatheterisierung als Ursprung eines chronischen Harnwegsinfektes.
Med. Welt I (1970), 293
43. HIRSCH, H.A., I. BRUNDERT, H. REUL, H.-D. PIEPER: Vorkommen antibiotikaresistenter Keime im Krankenhaus. Eine epidemiologische Unter-

suchung mit Hilfe elektronischer Daten-
verarbeitungsanlagen.

Münch. Med. Ws. 109 (1967), 54

44. HIRSCH, H.A., E. BLAY: Über quantitative Keimbestimmung
bei Harnwegsinfektionen.
Münch. Med. Ws. 107 (1965), 384
45. HUBMANN, R., P. BRÜHL: Ergebnisse der Langzeitbehandlung
der chronischen Cysto-Pyelonephritis.
Der Urologe 5 (1966), 15
46. IRMSCHER, K.: Die Behandlung der Pyelonephritis im Er-
wachsenenalter.
Med. Welt I (1971), 912
47. JAEKEL, K., F. SCHENSZIELORZ: Das neue Nitrofurantoin-
präparat ITURAN zur Behandlung von
Harnwegsinfekten.
Med. Welt I (1969), 481
48. KAITZ, A.L., E.J. WILLIAMS: Bacteriuria and Urinary-Tract-
Infections in hospitalized Patients.
New Engl. J. of Med. 262 (1960), 425
49. KASS, E.H.: Chemotherapeutic and antibiotic Drugs
in Management of Infections of the
Urinary Tract.
Amer. J. of Med. 18 (1955), 764
50. KASS, E.H.: Bacteriuria and the Diagnosis of In-
fektions of the Urinary Tract.
Arch. of Int. Med. 100 (1957), 709
51. KASS, E.H.: Entry of Bacteria into Urinary Tracts
of Patients with indwelling Catheters.
New Engl. J. of Med. 256 (1957), 556
52. KASS, E.H.: Pyelonephritis and Bacteriuria.
Annals of Int. Med. 56, I (1962), 46
53. KASS, E.H.: Bacterial Antigen in the Kidney.
New Engl. J. of Med. 281 (1969), 1420

54. KHURSHID, A.M. : Microbial Sensitivity Test in Management of Urinary Tract Infections. J.A.M.A. 170 (1959), 934
55. KIMBALL, H., M. TURCK, R.G. PETERSDORF: The Epidemiology of Escherichia coli Infections. III. Relationship of E. coli Antigens to experimental Pyelonephritis. J. Lab. Clin. 63 (1964), 907
56. KIMBALL, H., M. GARCIA, R.G. PETERSDORF: The Epidemiology of nonenteric Escherichia coli Infections. II. Relationship of Prevalence of E. coli in Urinary Infections to the bactericidal Effekt of Human Serum. J. of Lab. 63 (1964), 901
57. KISLAK, W.: Hospital-acquired Infections and Antibiotic Usage in the Boston City Hospital Jan. 64. New Engl. J. of Med. 271 (1964), 834
58. KLASTERSKY, J., D. DANEAU, P. POHL: Bacilles à gram-négativ isolés en milieu hospitalier. Nouvelle Presse Med. I (1972), 719
59. KLEINSCHMIDT, A., R. COMMICHAU: Therapieproblem: Chronische Harnwegsinfektion im Erwachsenenalter. Arznei Verord. i.d. Praxis III (1974), 203
60. KRASSOWSKY, W.: Probleme bei Harnwegsinfektionen. Dissertationsschrift Berlin, F.U. v. 1970
61. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN: Lehrbuch der Pharmakologie. Stuttgart: Thieme 1974
62. LATTIMER, J.K., H. SENECA, H.H. ZINSSER: Increasing Seriousness of Resistant Urinary Infections with Aerobacter Aerogenes. J.A.M.A. 170 (1959), 938

63. LATTIMER, H.: Vortrag 14. Tagung Int. Ges. Urol.
München 1967
64. LINZENMEIER, G., E. KUWERT, D. HANTSCHKE: Bakterien-
Viren-Pilze. Eine nosologische Über-
sicht.
München-Berlin-Wien: U & S 1973
65. LINZENMEIER, G.: Die Resistenzbestimmung.
Dt. Med. Ws. 84 (1959), 1002
66. LINZENMEIER, G.: Die bakteriologische Untersuchung bei
Harnwegsinfektionen.
Der Urologe B 10 (1970), 292
67. LEGLER, F.: Resistenzwandel und Resistenzlage bei
wichtigen pathogenen Bakterienarten.
Med. Klin. 65 (1970), 1037
68. Mc LEOD, J.W.: The Hospital Urine Bottle and Bedpan
as Reservoirs of Infections by Ps.
pneumoniae.
The Lancet I (1953), 394
69. LESAGE, D.: Mécanisme Biochimique de la Ré-
sistance aux Antibiotiques.
La Presse Méd. 77 (1969), 910
70. LORIAN, V.: Wirkungsmechanismus der Antibiotika.
Nouvelle Presse Méd. I (1972), 1215
71. MARTIN, C.M., E. BOOKRAJIAN: Bacteriuria Prevention
after indwelling Urinary Catheterization
Arch. Intern. Med. 110 (1962), 703
72. MEYER-ROHN, J.: Experimentelle Untersuchungen und
klinische Erfahrungen mit Doxycyclin.
Med. Welt 19 (1968), 837
73. MOELLER, J.: Die Klinik und Behandlung der Pyelo-
nephritis.
Der Urologe B 12 (1972), 69

74. MÖSSNER, G., A. GACA, A. THELEN, J. SCHIRRMESTER,
H. MAURER: Grundlagen für eine gezielte Chemo-
therapie der chronischen Pyelo-
nephritis.
Der Urologe 8 (1969), 2
75. MÖSSNER, G., P. KELLER, W. FIEBELKORN, H. MAURER: Die
suprapubische Blasenpunktion als
Methode zur Erzielung einwandfreier
bakteriologischer Urinbefunde.
Der Urologe A 9 (1970), 21
76. NAGEL, R.: Beitrag zur Therapie chronischer
Harnwegsinfekte mit Furadantin.
Med. Klin. 13 (1958), 508
77. NAUMANN, P., R. HUBMANN: Zur antibakteriellen Therapie
urologischer Infektionen.
Der Urologe 5 (1966), 9
78. NAUMANN, P., R. HUBMANN: Zur antibakteriellen Therapie
urologischer Infektionen. (Fort-
setzung der jährlichen Zusammen-
stellung.)
Der Urologe 7 (1968), 16
79. NAUMANN, P.: Zbl. Bakt. I Abt. A (1962), 184, 392
80. NEDDEN, R.: Gentamycin-Refobacin. Eigenschaften
und therapeutische Erfahrungen.
scripta medica merck 12 (1975)
81. OLBING, H., H. NEUSSEL, T. SENGE, K. HAGEL, G. LINZEN-
MEIER: Zur Problematik der Behandlung von
Pseudomonas-Infektionen der Harnwege.
Dt. Med. Ws. 5 (1971), 183
82. PFAU, A., T.G. SACKS: An Evaluation of Midstream Urine
Cultures in the Diagnosis of Urinary
Tract Infections in Females.
Urol. int. 25 (1970), 326

83. PLEMPER, L.: Aktuelle Probleme der antibiotischen, antimykotischen und antiviralen Therapie.
Med. Klin. 66 (1971), 843
84. PULVERER, G.: Antibakterielles Wirkungsspektrum von Gentamycin.
Med. Welt I (1969), 871
85. PULVERER, G.: Bayer-Symposium III.
Berlin - Heidelberg: Springer (1971), 31
86. PYRAH, C.N.: Controll of Pseudomonas pyocyaneus-Infection in a Urological Ward.
The Lancet 2 (1955), 314
87. RANTZ, L.A., H.H. RANTZ: Antibiotic Sensitivity of Clinically Important Bacteria.
Arch. Int. Med. 110 (1962), 739
88. REIFFERSCHIED, M.: Chirurgie. Ein kurzgefasstes Lehrbuch.
Stuttgart: Thieme 1970
89. RENNER, E., E. HELD: Die Therapie der akuten und chronischen Glomerulonephritis.
Der Urologe B 11 (1971), 130
90. REUTTER, F., P. SCHMUTZIGER, E. WIESMANN: Die Bedeutung der Blasenpunktion in der Diagnostik von Harnwegsinfekten.
Helv. Med. Acta 31 (1964), 478
91. ROUQUES, R., J.-F. VIEU, F. MIGNON, C. LEROUX-ROBERT: Epidémiologie des infections a bâcille pyocyanique dans un centre de traitement de l'insufisance rénale.
Presse médicale 77 (1969), 509
92. SABATH, L.D.: Drug Resistance of Bacteria.
New. Engl. J. of. Med. 250 (1969), 91

93. SADONY, V., H. SCHULZ: Infektionen mit *Aerobacter aerogenes*.
Münch. Med. Ws. 109 (1967), 273
94. SANDER, J., C. BLASIUS: Untersuchung über die Wirksamkeit von Gentamycin gegen bestimmte gramnegative Stäbchen.
Dt. Med. Ws. 93 (1968), 1401
95. SHACKMAN, R., D. MESSENT: The Effekt of an indwelling Catheter on the bacteriology of the male Urethra and Bladder.
Brit. Med. J. II (1954), 1009
96. SCHIRRMEISTER, J., F. STEFANI, H. WILLMANN, W. HALLAUER: **Der intrarenale Nitrofurantointransport am Menschen.**
Klin. Ws. 44 (1966), 402
97. SCHMIEDT, E.: Ist die Therapie von akuten und chronischen Harninfektionen mit sogenannten Harndesinfizientien noch zu verantworten.
Der Urologe 8 (1969), 234
98. SCHMIDT-MENDE, M., A. HOFSTETTER, P. CARL, W. KECK: Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Pivampicillin.
Münch. Med. Ws. 114 (1972), 1659
99. SIEGEL, C.: Diagnose und Therapie der Pyelonephritis.
Med. Klin. 61 (1966) II, 1537
100. SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart: Thieme 1973
101. SOCHA, P.: Kritische Aspekte zur modernen Behandlung urologischer Infektionen und Therapieergebnisse mit Sulfadimethyl-oxazol.
Münch. Med. Ws. 104 (1962), 1141

102. STAMEY, T.A., D.E. GOVAN, J.M. PALMER: The localization and treatment of urinary tract infections.
Medicine (Balt) 44 (65) 1
103. TRUSS, F.: Bakteriologisches Untersuchungsergebnis und Antibiotikumtherapie bei vermuteten Harnwegsinfektionen.
Med. Welt I (1970), 779
104. VÖMEL, W., H. SPRINGLER: Experimentelle Untersuchungen mit neuen Furadantin-Formen.
Der Urologe 2 (1963), 1
105. WARNER, P.T.: Chemotherapy of infected Urines in Paraplegia.
Brit. Med. J. I (1948), 146
106. WATANABE, T. : Episome-mediated Transfer of Drug Resistance in Enterobacteriaceae.
Jour. Bact. 81 (1960), 669
107. WETZELS, E.: Bakteriologischer Harnbefund bei chronischer Pyelonephritis.
Dt. Med. Ws. 95 (1970), 1
108. WICHMANN, G., P. ASMUS: Die Bakteriurie aus der Sicht der Bakteriologen.
Dt. Med. Ws. 93 (1968), 1947
109. WOLFSON, S.A., G.M. KALMANSON, M.E. RUBINI, L.B. GUZE: Epidemiology of Bacteriuria in a predominantly geriatric male Population.
J.A.M.A. 250 (1965), 168
110. ZAPP, F.: Nierenfunktionsdiagnostik i. Kindesalter
Tägliche Praxis 6 (1965), 221
111. H.N. Die listenreichen Bakterien.
Praxis aurea 3 (1967) 1

112. N.N. : Script zur statistischen Grundausbildung
I und II.
Berlin: F.U., FB 10 (unveröffentlicht.)

8. Verzeichnis der Abkürzungen

AE	Aerobacter aerogenes (seit 1974 der Enterobacter- / Klebsiella-Gruppe zugerechnet)
AU	Staphylococcus aureus
AM	Ampicillin
BA	Bactrim
CF	Cefalosporine
CL	Chloramphenicol
CO	Coli
EN	Enterococcus
ER	Erythromycin
FR	Furadantin
GE	Gentamycin
IN	Inamycin
K-Urin	Katheterurin
MSU	Mittelstrahlurin
HA	Halidixinsäure
PN	Penicillin
PO	Polymyxin
PR	Proteus
PS	bei Bakterien : Pseudomonas
PS	bei Antibiotika : Penicillin/Streptomycin
SA	Staphylococcus albus
SPA	Supra-pubische-Aspiration
SU	Sulfonamide
TT	Tetracyclin
U-Amt	Med.Untersuchungs-Amt II, Fürstenbrunner Weg
Urol.Klin.	Urologische Klinik des Klinikum Charlottenburg , FU-Berlin
ZEDAT	Zentrale Datenverarbeitung FU-Berlin
χ^2	CHI-Quadrat (angewendeter statistischer Test zur Signifikanzprüfung)

LEBENS LAUF

=====

Name: Bernd-Michael B e c k e r

geboren: 22. Juli 1941 in Berlin

Familienstand: verheiratet seit dem 10.2.1969 mit
Liliane Becker-Echivard,
zwei Kinder

Schulbildung: Volksschule von 1948 bis 1952 in
Salzgitter-Engelnstedt.
Gymnasium von 1952 bis 1959 in
Salzgitter-Lebenstedt. und von 1959
bis zum Abitur 1962 in Hannover.

Wehrdienst: Von 1962 bis 1964 bei der Bundeswehr.

Studium: SS 1964 - SS 1970 Humanmedizin an der
Freien Universität Berlin, dort medi-
zinisches Staatsexamen im August 1970.

Medizinalassistentz: Vom 1.10.1970 bis 30.11.1971 in Berliner
Krankenhäusern.

Assistenzarztzeit: 1.1.1972 bis 30.6.1974 Fürsorgearzt im
Psychiatrischen Dienst, Gesundheitsamt
Schöneberg.
Seit dem 1.7.1974 Assistent in der Neuro-
logisch-Psychiatrischen Abteilung des
Krankenhauses Moabit.

Seit dem SS 1975 Lehrauftrag für das Fach Sozialmedizin an
der Fachhochschule für Sozialarbeit und Sozialpädagogik Berlin.

Frau Professor Dr. med. Meta ALEXANDER danke ich für die Überlassung des Themas und die Förderung dieser Dissertation.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. med. B. HENZE, Direktor des Medizinal-Untersuchungs-Amtes II für die freundliche Hilfe bei der Auswertung des Einsendungsmaterials und Herrn Professor Dr. med. NAGEL für die Bereitstellung der Krankengeschichten seiner Urologischen Abteilung im Klinikum Westend.

Herrn Professor Dr. med. G. FUCHS danke ich für die Beratung in statistischen Fragen und Herrn Dr. rer. pol. W. HEDTSTÜCK für die Hilfe beim Programmieren und Rechnen an der elektronischen Datenverarbeitungsanlage, Herrn Professor Dr. med. J. KORPORAL für begleitende Diskussion.

Frau Renate PFAFFEROTT danke ich für die Schreibarbeiten.



